Mauro Javier Oruezábal Moreno

ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Algoritmos diagnósticos y terapéuticos



EDITORIAL MEDICA panamericana

ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Algoritmos diagnósticos
y terapéuticos

ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Algoritmos diagnósticos y terapéuticos

Mauro Javier Oruezábal Moreno

Jefe de la Unidad Oncohematológica,
Hospital Universitario Infanta Cristina,
Parla, Madrid



Buenos Aires - Bogotá - Caracas - Madrid - México - Porto Alegre
www.medicapanamericana.com

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.



Visite nuestra página web:
http://www.medicapanamericana.com

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2145 (C1122AAG) - Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A. Nº 69-19 - Santa Fe de Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
C/ Quintanapalla, nº 8, 4ºB - 28050 Madrid. España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 1317805
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Hegel 141, 2º piso - Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - 11570 - México D.F., México
Tel.: (52-55) 5250-0664 / 5203-0176 / Fax: (52-55) 5655-0381
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA
Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos, Parroquia El Recreo,
Municipio Libertador - Caracas Dpto. Capital, Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666 / Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN:



C/ Quintanapalla 8, 4ºB - 28050 Madrid
Depósito legal: M-
Impreso en España

Índice de autores

Alonso Casado, Oscar
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Programa de Oncología Peritoneal,
MD Anderson Cancer Center Madrid

Álvarez Suárez, Beatriz
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda,
Madrid

Botella Mateu, Belén
Especialista de Área de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

Bueno Muiño, Coralia
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

Burón Fernández, María Rosario
Especialista de Medicina Interna,
Unidad de Cáncer Familiar,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

Calleja Panero, José Luis
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda,
Madrid

Calvo Moya, Marta
Especialista de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda,
Madrid

Cámara Vicario, Juan Carlos
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

Carabias Hernández, Alberto
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Sección de Hepatobilio-pancreática,
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Carrión Galindo, Rafael
Jefe de Unidad de Oncología Médica,
Hospital del Sureste, Arganda del Rey, Madrid

Castellano Megías, Víctor Manuel
Especialista de Anatomía Patológica,
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Clemente Ricote, Gerardo
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Sección de Hepatobilio-pancreática,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Colón Rodríguez, Arturo
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Sección de Hepatobilio-pancreática,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Cuenca Morón, Beatriz
Jefa del Servicio de Aparato Digestivo y Endoscopia,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

De la Revilla Negro, Juan
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda,
Madrid

Encinas García, Sara
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Programa de Oncología Peritoneal,
MD Anderson Cancer Center Madrid

Garaulet González, Paloma
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

García Alfonso, Pilar
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

García Escobar, Ignacio
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

García García, Elena
Especialista de Anatomía Patológica,
Laboratorio de Dianas Terapéuticas,
Hospital Universitario Madrid Sanchinarro, Madrid

García-Oria Serrano, Miguel Juan
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

García Paredes, Beatriz
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

García Sáenz, José Ángel
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

Gómez Martín, Carlos
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

González Bayón, Luis
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

González Moreno, Santiago
Jefe de Departamento de Oncología Quirúrgica,
Responsable del Programa de Oncología Peritoneal,
MD Anderson Cancer Center Madrid

Grávalos Castro, Cristina
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

Hernández Bartolomé, Miguel
Residente de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Homet Moreno, Blanca
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

Ibáñez Aguirre, Francisco Javier
Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital de Galdakao-Usansolo, Vizcaya

Jiménez Miramón, Javier
Jefe de la Sección de Coloproctología del Servicio de
Cirugía General y del Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Jover Navalón, José María
Jefe de la Sección de Cirugía Hepatobilio-pancreática
del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

Loinaz Segurola, Carmelo
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid

López-Ríos, Fernando
Jefe de Servicio de Anatomía Patológica,
Laboratorio de Dianas Terapéuticas,
Hospital Universitario Madrid Sanchinarro, Madrid

Malon Jiménez, Diego
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid

Marín Serrano, Eva
Especialista de Aparato Digestivo,
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Martínez Porras, José Luis
Especialista de Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

Matallana Rollo, Virginia
Especialista de Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

Matilla Peña, Ana
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Sección de Hepatobilio-pancreática,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Mayol Martínez, Julio
Jefe de la Sección de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Director de Innovación,
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

Ortega Pérez, Gloria
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Oruezábal Moreno, Mauro Javier
Jefe de la Unidad Oncohematológica,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

Pangua Méndez, Cristina
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Peñas García, Beatriz
Especialista en Cirugía y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Pereira Pérez, Fernando
Jefe del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Perezagua Marín, Carmen
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid

Rodríguez Lajusticia, Laura
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

Rodríguez Salas, Nuria
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Rubio González, Eduardo Enrique
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Programa de Oncología Peritoneal,
MD Anderson Cancer Center Madrid

Ruiz Casado, Ana
Especialista de Oncología Médica,
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Sánchez Egido, Iris
Residente de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

Sánchez-Rubio Ferrández, Javier
Especialista de Farmacia Hospitalaria,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

Suárez Aliaga, Begoña
Especialista de Radiología,
Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid

Tellado Rodríguez, José María
Especialista de Cirugía General y Aparato Digestivo,
Sección de Hepatobilio-pancreática,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Prefacio

En el año 2006 el cáncer produjo más de 98.000 defunciones en España, 61.000 en hombres y 37.000 en mujeres, es decir, tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron por cáncer. Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres.

La incidencia de los diferentes tumores presenta una amplia variabilidad geográfica y, en general, los tumores digestivos son en su conjunto más frecuentes que los de cualquier otro órgano o sistema. Siendo los más frecuentes, hay grandes diferencias en las incidencias entre los diferentes tumores digestivos, no sólo entre distintos continentes o países, sino dentro de un mismo país. Estas diferencias se han relacionado en su mayor parte con factores ambientales y por eso es de un enorme interés conocer en las distintas áreas las cifras reales de incidencia de todos los tumores digestivos. Sólo partiendo de este conocimiento podrán establecerse las medidas más oportunas para la prevención y el diagnóstico precoz, que es lo único capaz de tener un impacto real sobre la supervivencia. Los datos recogidos en nuestro país son escasos y parciales, aunque coinciden en que los tumores digestivos suponen alrededor de la cuarta parte de todos los tumores y la mortalidad por los mismos alcanza al 30% de la mortalidad por cáncer en el varón y el 35% en la mujer. En todos los análisis parece haber una marcada tendencia a la disminución del cáncer de estómago, mientras que aumenta de forma paulatina el cáncer colorrectal.

El abordaje de esta patología debe ser multidisciplinar, jugando un papel importante además del cirujano, los oncólogos, patólogos, gastroenterólogos, radiólogos y oncólogos radioterapeutas. Aunque no existe ninguna evidencia de un menor coste-beneficio ni de una mayor supervivencia de los pacientes en los cuales el manejo diagnóstico y terapéutico se efectúa a través de un equipo multidisciplinar, resulta un hecho evidente que la calidad del tratamiento efectuado debe ser mayor cuando un grupo de expertos en tumores digestivos se reúnen y discuten todos los detalles relacionados con el tipo de tratamiento que va a recibir cada.

La obra que a continuación presentamos bajo el título *Algoritmos en diagnóstico y tratamiento oncodigestivo* representa un claro ejemplo de colaboración multidisciplinar y recopila los últimos avances en relación a la biología, diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. Sin embargo, la razón de ser de este trabajo no es simplemente descriptiva ya que con este fin se publican excelentes tratados y revisiones. En nuestra sociedad súper comunicada, se da la paradoja de que hay algo más importante que la comunicación y es que el mensaje que queremos transmitir penetre en la mente del lector. El libro nace bajo la idea del posicionamiento es decir dejar claro cúal es el problema fundamental de cada tema, organizar la secuencia de acontecimientos que intervienen en la discusión, y mostrarle los avances surgidos y el lugar que ocupan con respecto al conocimiento previo, todo ello bajo la convicción de que una asistencia eficiente requiere de un esfuerzo personal y de la comunidad académica para identificar el escenario más deseable y factible para cada producto. Los distintos apartados de este libro, como son los *algoritmos* y las *ideas clave* tienen por objetivo construir una percepción en la mente del lector sobre el problema y ubicar de manera ordenada y estructura cada conocimiento para que sea una ayuda cuando tenga que tomar una decisión.

Este libro es el segundo volumen publicado por el autor que utiliza la herramienta de los algoritmos para mostrar la situación actual y describir los cambios en el diagnóstico y tratamiento de los tumores digestivos. El libro se ha dividido en secciones según la topografía tumoral y en cada una se ha abordado distintos capítulos novedosos en cuanto que son temas actuales de controversia y para los cuales no existe suficiente evidencia como para tomar una posición segura, por ello es de elogiar el esfuerzo que han puesto los autores en recopilar la información, no siempre fácil, y sobre todo el intentar posicionarse mediante el desarrollo de un algoritmo.

Los temas abordados se han seleccionado después de una extensa revisión de la bibliografía publicada en los últimos dos años, e incluyen patogénesis de los distintos procesos patológicos, la importancia de estar bien familiarizado con la anatomía, la capacidad y limitaciones de los métodos de imagen tanto en el diagnóstico como en la estadificación, integración de los avances quirúrgicos y médicos en los algoritmos actuales e importancia del seguimiento-control a largo plazo de las pacientes y detección de las personas en riesgo de desarrollar cáncer como medida más eficaz de prevención.

Es importante enfatizar en que las relaciones establecidas en los algoritmos proceden del esfuerzo personal de cada autor para sintetizar los conocimientos disponibles e incorporarlos a los actuales, por ello estas relaciones pueden ser en sí un punto de discusión a día de hoy, pero sin duda es una de las posturas posibles y que sólo el paso del tiempo y las aportaciones de posteriores investigaciones y trabajos podrá afianzar o desechar.

Los conocimientos, puntos de reflexión, discusiones, evidencias y conclusiones vertidas en este libro resultan una información relevante para la práctica clínica habitual ya que la gran mayoría de los capítulos son temas de debate en la asistencia médica cotidiana y ofrecen una visión clara de los últimos adelantos, su indicación actual y ayuda en el planeamiento de las decisiones que habrá que tomar de modo personalizado para cada paciente. Es por ello que cada capitulo se ha dividido en varios apartados con un eminente sentido didáctico, que facilita la lectura por distintos profesionales y la difusión de los conocimientos entre distintas disciplinas, lo cual es un punto de interés actual para garantizar el manejo eficiente del enfermo por equipos multidisciplinarios.

Esta distinción en secciones (definiciones, introducción, descripción del algoritmo, aplicaciones prácticas y puntos clave) también ayuda a distintos tipos de lectores con diversos intereses e incluso permite una visión rápida e inteligente del texto que garantiza el objetivo que motivó la lectura.

Esta obra es de especial interés para los médicos encargados del manejo de pacientes con tumores digestivos. Con este fin, hemos analizado con absoluta rigurosidad el estado del arte de cada tema en la sección *descripción del algoritmo* y se ofrece un elenco de lecturas recomendadas donde el lector podrá conocer la bibliografía más relevante sobre la que se basa la discusión.

Confió en que este libro destaque la importancia que para un adecuado diagnóstico y tratamiento de los enfermos, en particular con tumores digestivos, tiene el trabajo en equipo, la actualización constante del conocimiento, el desarrollo de algoritmos de decisión eficaces y contrastados, y un posicionamiento claro e independiente de los responsables de la toma de decisiones basados exclusivamente en la evidencia científica y considerando criterios de eficacia, eficiencia y efectividad según el escenario requerido en cada caso.

Finalmente quiero agradecer en nombre de todos los autores a nuestros respectivos centros de trabajo por el apoyo brindado, así como a la editorial Panamericana por soportar con paciencia nuestras solicitudes y peticiones constantes.

A nuestras familias, padres, esposas e hijos, quienes con su compañía y apoyo permanente hicieron que todo nos resultara menos difícil. Y sin duda, y muy especialmente, a los pacientes a quienes debemos todo nuestro trabajo y la obligación de buscar intervenciones que les ayuden.

Mauro Javier Oruezábal Moreno

Índice de capítulos

Nuevos tratamientos

Sección III. Cáncer colorrectal

Cribado poblacional

Estadificación

Estadios iniciales

Estadios avanzados

SECCIÓN I

CÁNCER DE ESÓFAGO

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el carcinoma de esófago es relativamente infrecuente en occidente, es una enfermedad muy preocupante por su agresividad, con una supervivencia a los 5 años no superior al 11%. La alta mortalidad se debe a la gran capacidad de diseminación locorregional y a distancia, y a la dificultad para identificar a los pacientes en estadios iniciales por el bajo rendimiento de los métodos de despistaje precoz.

Más del 90% de los tumores malignos son carcinomas escamosos y adenocarcinomas. Aunque el primero ha sido diagnosticado más en los últimos 30 años, la incidencia del adenocarcinoma ha aumentado en este periodo en los países occidentales. Los factores etiológicos para ambos subtipos histológicos son distintos, siendo para el carcinoma escamoso la nicotina y el alcohol, y además para el adenocarcinoma, el reflujo gastroesofágico y la obesidad. Estas diferencias también se observan en el manejo y en el pronóstico de ambos subtipos, de hecho los pacientes con carcinoma escamoso tienen un peor pronóstico.

El cáncer de esófago se estadifica según la clasificación TNM establecida por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Las adenopatías situadas a nivel cervical y/o en el tronco celíaco son clasificadas como M1a o como M1b, dependiendo de la localización del tumor primario. Son consideradas como M1a las adenopatías cervicales que acompañan a los tumores de esófago proximal y a las de tronco celíaco en tumores de tercio esofágico distal o de la unión esófagogástrica. Las metástasis a distancia presentes en el momento del diagnóstico en el 20% de los casos, se localizan con mayor frecuencia en los ganglios celíacos y supraclaviculares, el hígado, el pulmón y las glándulas suprarrenales.

Aplicando los criterios TNM se describen cuatro estadios, y de cara al tratamiento se consideran dos subgrupos: la enfermedad locorregional (estadios I, II y III) y la enfermedad diseminada (estadio IV). Dentro de la enfermedad locorregional distinguimos la enfermedad localizada en la pared (T1-T2 N0) y la localmente avanzada (T3-T4 y/o N1), y dentro de la primera, es importante distinguir, por las implicaciones terapéuticas, a la enfermedad superficial (T1) que queda confinada a la mucosa o la submucosa.

Un 10% de los pacientes son diagnosticados en estadios Tis-T2 N0, con una supervivencia a los 5 años tras la cirugía entre el 90% y el 60%. El 70% de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada (T3-T4 o N1), con una alta tasa de recaída local (30-50%, principalmente en epidermoides) y sistémica (65%, más frecuente en el subtipo adenocarcinoma) a pesar del tratamiento. En otro 10% la enfermedad se presenta como estadio IVa y el resto con metástasis a distancia.

Esta estadificación debe ser lo más exacta posible, ya que predice la supervivencia e impacta en las decisiones terapéuticas, sin embargo supone un reto, ya que las técnicas de imagen transversal: la tomografía axial computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*) y la ecoendoscopia (USE: ultrasonografía endoscópica) tienen limitaciones, y ninguna de ellas es capaz de diagnosticar con alta rentabilidad la enfermedad locorregional y a distancia. Estas pruebas de imagen ofrecen una información complementaria en el estudio de extensión por lo que deberían formar parte de un algoritmo racional de diagnóstico.

El cáncer de esófago sigue siendo una patología en la que todavía, y a pesar del paso de los años, no existe un algoritmo consensuado de manejo y no está totalmente definido el lugar más óptimo de las distintas opciones terapéuticas.

Según las guías de la *European Society for Medical Oncology* (guías ESMO) de 2008, el tratamiento de elección para los pacientes con estadios precoces es el quirúrgico, sin embargo, la cirugía tiene una significativa morbimortalidad y practicada innecesariamente tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada no se recomienda la cirugía sola, dado que no es posible resecar la enfermedad completamente hasta en el 30-50% de los casos. La tendencia y las recomendaciones de las guías actuales es la de administrar quimorradioterapia neoadyuvante en los adenocarcinomas en estadios limitados y localmente avanzados, y en sólo el último grupo en el caso de los carcinomas epidermoides, dejando el tratamiento quirúrgico radical para los tumores epidermoides localizados (excluyendo los ubicados a nivel cervical). No hay evidencia suficiente que nos permita considerar el tratamiento radical sin cirugía como estándar en la enfermedad resecable y buen estado general, independientemente de la respuesta lograda con el tratamiento de quimiorradioterapia, sin embargo, en aquellos pacientes no candidatos a cirugía por tumor irresecable o porque el paciente sea inoperable por comorbilidad, desnutrición severa o mal estado general, o los tumores de esófago cervical, la opción más indicada es el tratamiento radical sin cirugía.

Este algoritmo terapéutico se complica aún más debido al aumento de la incidencia de los adenocarcinomas de la unión gastroesofágica (UGE), que ha hecho que nos planteemos la pregunta de si estos tumores deben ser tratados por similitud de comportamiento como los tumores gástricos o como los esofágicos. Es importante darse cuenta de que la mayoría de los ensayos recientes para cáncer de esófago han incluido un número elevado de pacientes con tumores de la UGE, pero también un porcentaje alto de tumores de esta localización son incluidos en los estudios en cáncer gástrico. Así, los datos de los estudios de cáncer de esófago y gástrico pueden ser pertinentes a la hora de tomar decisiones en los pacientes con tumores de la UGE. Actualmente no existe una evidencia firme del mejor tratamiento de los adenocarcinomas de la UGE, pero parece que es un grupo independiente, cuyo manejo debería ser evaluado en ensayos específicos para este grupo y, por supuesto, separados de los carcinomas de esófago y de los adenocarcinomas de cardias.

Frente a este complejo panorama se van a exponer de un modo más detallado los siguientes temas, y se revisará la controversia existente:

- ¿Hay un algoritmo consensuado en el manejo del cáncer esofágico?
- ¿Pueden separarse los tumores de tercio inferior de esófago de los tumores de cardias?
- Diferencias en el manejo de los adenocarcinomas y de los carcinomas escamosos de esófago.
- Resultados a largo plazo del tratamiento neoadyuvante en el cáncer esofágico.

Mauro Javier Oruezábal Moreno

1 ¿Hay un algoritmo consensuado en el manejo del cáncer de esófago?

L. Rodríguez Lajusticia

DEFINICIONES

- **Esófago:** estructura anatómica localizada en el mediastino posterior, que se extiende desde el músculo cricofaríngeo y la vértebra cervical C6 hasta la unión gastroesofágica. Según las características anatómicas, las guías del Comité Conjunto Americano del Cáncer (*American Joint Committee on Cancer* [AJCC]) lo dividen en cuatro tramos, con implicaciones tanto en el diagnóstico como en el tratamiento:
  - **cervical:** desde el músculo cricofaríngeo hasta la entrada torácica a la altura de la horquilla esternal.
  - **torácico superior:** hasta la carina.
  - **torácico medio:** hasta las venas pulmonares inferiores, a la altura de la vértebra dorsal D8.
  - **torácico inferior o toracoabdominal:** hasta la unión gastroesofágica.
- **Estado funcional:** hace referencia al estado de salud general y a las actividades diarias que un paciente puede llevar a cabo. El estado funcional del paciente proporciona información sobre su pronóstico y su capacidad para tolerar el tratamiento antineoplásico, por lo que se emplea en la toma de decisiones clínicas.

  Las escalas que se enumeran a continuación son ampliamente utilizadas para cuantificar objetivamente el estado funcional del paciente.:
  - Escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
  - Escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).
  - Escala de Karnofsky.

ECOG/OMS	Karnofsky	Definición
0	90-100	Asintomático y actividad normal (OMS: actividad normal sin restricciones)
1	70-80	Sintomático, pero ambulatorio (OMS: restricción para la actividad física intensa)
2	50-60	Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia (OMS: capaz de cuidar de sí mismo, pero no de trabajar)
3	30-40	Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día (OMS: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones)
4	10-20	Encamado o confinado a una silla (OMS: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo)
5	0	Muerte

Introducción

El carcinoma de esófago es relativamente infrecuente en occidente, con una supervivencia global a los 5 años del 11%. La alta tasa de mortalidad se debe al elevado porcentaje de recidivas locorregionales y metástasis a distancia, la complejidad del tratamiento y a la dificultad para identificar a los pacientes con enfermedad incipiente, los cuales permanecen generalmente asintomáticos.

Se pueden distinguir dos tipos histológicos: el carcinoma escamoso, localizado en los tres primeros tramos, que anteriormente era el tipo histológico más habitual en relación con el consumo de tabaco y alcohol; y el adenocarcinoma, que afecta principalmente al tercio inferior y a la unión gastroesofágica, cuya incidencia ha aumentado en las últimas décadas en relación con la obesidad, la enfermedad por reflujo y el esófago de Barret.

La mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas localmente avanzadas (no siempre irresecables) donde el fracaso terapéutico es elevado.

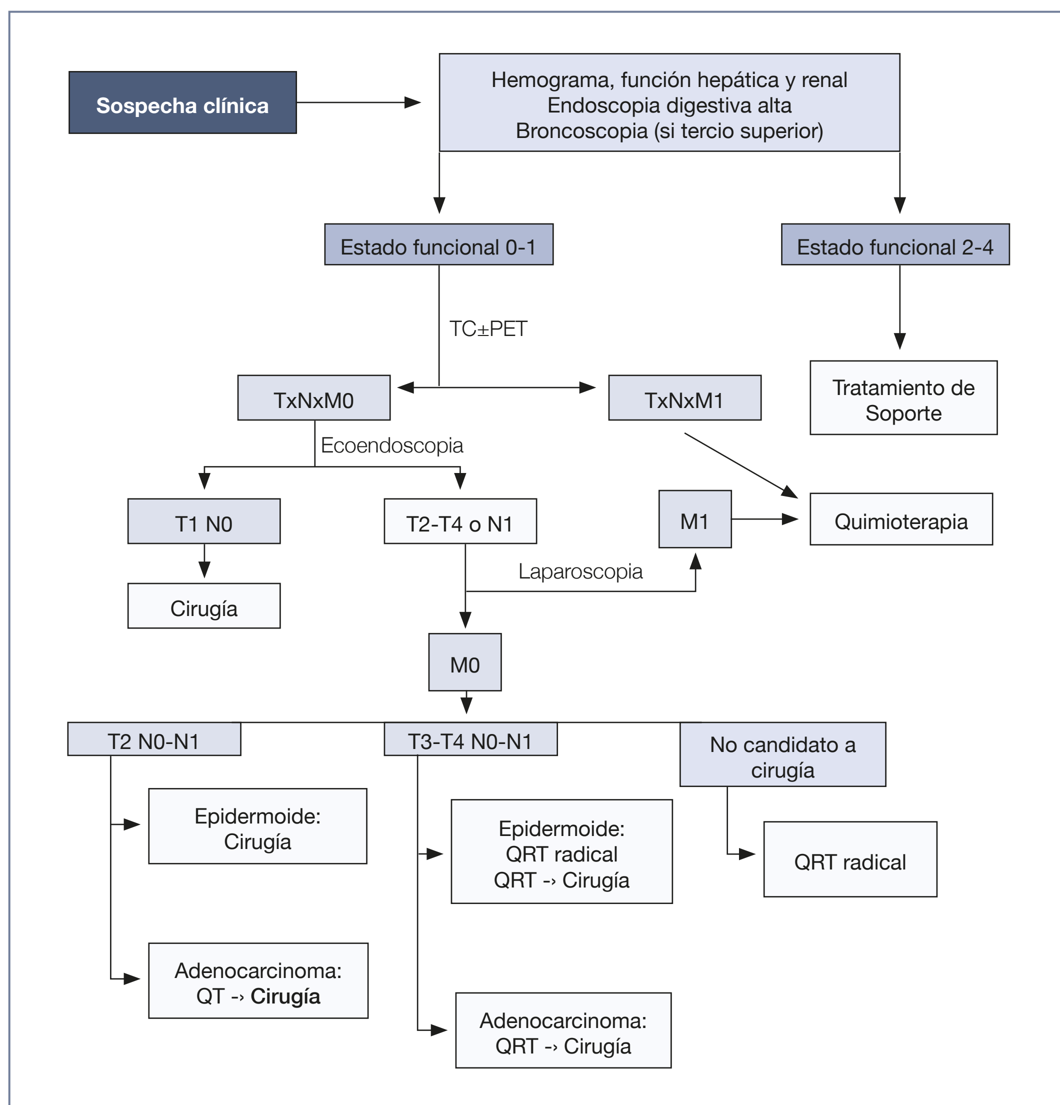


Figura 1-1. Algoritmo diagnóstico terapéutico del cáncer de esófago.

QRT: quimiorradioterapia; QT: quimioterapia.

Descripción del algoritmo

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de un tumor esofágico, la primera prueba a realizar es la *endoscopia digestiva alta* con toma de biopsia para su estudio histológico (Fig. 1-1). La *ecoendoscopia* nos permite determinar con gran exactitud el grado de extensión tumoral y la relación con los órganos vecinos (T), así como la afectación ganglionar locorregional (N), datos fundamentales para dirigir el tratamiento de los tumores en los que se han descartado metástasis (Tabla 1-1). La punción con aguja fina de las adenopatías locorregionales guiada por ecoendoscopia puede aumentar la especificidad y la sensibilidad hasta el 100%.

La tomografía computarizada (TC) toracoabdominal completaría el estudio de extensión para la detección de afectación pulmonar, hepática e incluso ganglionar.

La tomografía por emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*) es una técnica de imagen basada en los cambios metabólicos y moleculares asociados a la enfermedad. En el caso del esófago tiene una sensibilidad y especificidad de 67 y 97% respectivamente para la detección de metástasis, sin embargo, en la detección de las adenopatías locorregionales desciende a 51 y 84% respectivamente. Por tanto, la sensibilidad y la especificidad de la PET son inferiores a las de la ecoendoscopia (pero superiores a las de la TC para la detección de las adenopatías en el límite de la significación por tamaño). Dado que la escasa supervivencia a largo plazo de los pacientes intervenidos con enfermedad localizada parece tener relación con las metástasis ocultas en el momento de la resección tumoral, la PET (y básicamente la PET-TC) se utiliza de forma sistemática como método adicional en la estadificación para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias, y una adecuada selección de los pacientes.

Tabla 1-1. Estadificación TNM (séptima edición, 2010)

T: tumor primario	
	Tx: no se puede valorar tumor primario **T0:** no evidencia de tumor primario **Tis:** displasia de alto grado (anteriormente, carcinoma *in situ*)
T1	El tumor invade la lámina propia, *muscularis mucosae* o submucosa: • **T1a:** invade lámina propia o *muscularis mucosae* • **T1b:** invade submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade la adventicia
T4	El tumor invade estructuras adyacentes: • **T4a:** tumor resecable, por afectación de pleura, pericardio o diafragma • **T4b:** tumor irresecable, con invasión de otras estructuras adyacentes como aorta, cuerpo vertebral, tráquea, etc.
N: adenopatías regionales	
Nx	No se pueden valorar adenopatías regionales
N0	No hay afectación ganglionar regional
N1	Metástasis en 1-2 ganglios regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios regionales
M: metástasis a distancia	
M0	No hay afectación a distancia
M1	Metástasis a distancia

La *laparoscopia diagnóstica* podría estar indicada en pacientes con tumores en el tercio inferior o en la unión gastroesofágica susceptibles de neoadyuvancia, con el fin de descartar enfermedad peritoneal o hepática no evaluable por PET o TC; y la *broncoscopia* estaría indicada en tumores de tercio superior y medio (en la carina o por encima de ésta), sobre todo si por ecoendoscopia se determina una extensión tumoral T3-T4 (Tabla 1-1), para descartar afectación traqueal, lo que contraindicaría el tratamiento quirúrgico.

Estadificación

Con la información obtenida tras las pruebas complementarias realizadas, se pueden establecer distintos estadios según la clasificación TNM, donde la T hace referencia al tumor primario, la N a la afectación ganglionar regional y la M a las metástasis a distancia. En la última edición del TNM publicada en el año 2010 por el AJCC (Tablas 1-2 y 1-3) se han separado las histologías de adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, y se ha incluido en la clasificación por estadios el grado de diferenciación tumoral (Tabla 1-4) para establecer nuevos grupos más uniformes según su pronóstico.

Un 10% de los pacientes son diagnosticados en estadios precoces, con una supervivencia global a los 5 años tras el tratamiento quirúrgico de entre el 90% para los TisN0 (tumores *in situ* N0) y el 60% para los T2N0.

El 70% de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada (T3-T4 o N1), con una alta tasa de recidiva local (30-50%, principalmente en epidermoides) y sistémica (65%, más frecuente en el tipo histológico adenocarcinoma) a pesar del tratamiento locorregional.

En otro 10% de los pacientes la enfermedad debuta con metástasis a distancia.

Tratamiento en la enfermedad localizada o localmente avanzada

Según las guías clínicas, tal y como está indicado en la figura 1-1, el tratamiento de elección para pacientes con estadios precoces es el quirúrgico. Los tumores de esófago cervical (e incluso torácico a menos de 5 cm del músculo cricofaríngeo) requieren un manejo especial. No existe tratamiento estándar, pero generalmente se administra quimiorradioterapia radical para evitar la morbilidad secundaria al tratamiento quirúrgico en esta localización, el cual queda reservado para casos de progresión tras el tratamiento inicial o si técnicamente es posible. El manejo de los tumores en esta localización es similar al de los tumores de cabeza y cuello.

En la enfermedad localmente avanzada hasta en el 30-50% de los casos no es posible la resección completa del tumor, por lo que se recomienda tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o quimiorradioterapia.

Tabla 1-2. Estadificación TNM carcinoma epidermoide (séptima edición, 2010)

Estadio	T	N	M	Grado	Localización
0	Tis	N0	M0	1, X	Cualquiera
IA	T1	N0	M0	1, X	Cualquiera
IB	T1 T2-T3	N0 N0	M0 M0	2-3 1, X	Cualquiera Inferior, X
IIA	T2-T3 T2-T3	N0 N0	M0 M0	1, X 2-3	Superior, medio Inferior, X
IIB	T2-T3 T1-T2	N0 N1	M0 M0	2-3 Cualquiera	Superior, medio Cualquiera
IIIA	T1-T2 T3 T4a	N2 N1 N0	M0 M0 M0	Cualquiera Cualquiera Cualquiera	Cualquiera Cualquiera Cualquiera
IIIB	T3	N2	M0	Cualquiera	Cualquiera
IIIC	T4a T4b Cualquiera	N1-N2 Cualquiera N3	M0 M0 M0	Cualquiera Cualquiera Cualquiera	Cualquiera Cualquiera Cualquiera
IV	Cualquiera	Cualquiera	M1	Cualquiera	Cualquiera

Tabla 1-3. Estadificación TNM adenocarcinoma (7ª edición, 2010)

Estadio	T	N	M	Grado
0	Tis	N0	M0	1, X
IA	**T1**	N0	M0	1-2, X
IB	**T1** T2	N0 N0	M0 M0	3 1-2, X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3 T1-T2	N0 N1	M0 M0	Cualquiera Cualquiera
IIIA	**T1-T2** **T3** T4a	N2 N1 N0	M0 M0 M0	Cualquiera Cualquiera Cualquiera
IIIB	T3	N2	M0	Cualquiera
IIIC	T4a T4b Cualquiera	N1-N2 Cualquiera N3	M0 M0 M0	Cualquiera Cualquiera Cualquiera
IV	Cualquiera	Cualquiera	M1	Cualquiera

Tabla 1-4. Grados de diferenciación histológica

GX	No se puede determinar el grado
G1	Tumor bien diferenciado
G2	Tumor moderadamente diferenciado
G3	Tumor pobremente diferenciado

Cirugía

En los pacientes con un estado basal adecuado, la resección quirúrgica es el tratamiento más habitual para la enfermedad localizada (Tis-T2 N0-N1 M0), con una supervivencia a largo plazo de un 25% en caso de afectación ganglionar.

La esofagectomía y linfadenectomía, independientemente de la técnica utilizada, no está exenta de morbimortalidad, tanto precoz (complicaciones pulmonares, cardiovasculares, dehiscencia de la anastomosis, quilotórax, etc.) como tardía (estenosis de la anastomosis, dificultad del vaciamiento de la plastia, síndrome de *dumping* precoz, hernia diafragmática, etc.).

Mención aparte merecen los tumores con afectación única superficial (Tis), donde se pueden emplear técnicas como la resección mucosa endoscópica. Se precisa ecoendoscopia previa para descartar una infiltración de la pared esofágica mayor no visualizada con otras técnicas y afectación ganglionar locorregional. En el caso de una resección incompleta, se puede plantear, según el caso, una nueva mucosectomía ampliada endoscópica o una esofagectomía radical.

Las limitaciones para el tratamiento quirúrgico solo son fundamentalmente dos: la posibilidad de enfermedad micrometastásica en el momento del diagnóstico y la proximidad a estructuras vitales mediastínicas que dificulten la técnica, de tal modo que sólo el 30-60% de los pacientes que inicialmente son candidatos a tratamiento quirúrgico tienen tumores resecables.

En un intento por mejorar este pronóstico se ha intentado desarrollar diferentes estrategias con tratamientos complementarios.

Tratamiento adyuvante

La quimioterapia adyuvante no está recomendada, ya que los estudios disponibles no permiten concluir que exista una ventaja en la supervivencia libre de enfermedad o global para el grupo de pacientes que reciben este tratamiento, independientemente del tipo histológico.

Actualmente tampoco está claro el papel de la radioterapia tras una resección completa del tumor, ya que mejora modestamente la supervivencia media a la aportada por el tratamiento quirúrgico, por lo que no está indicada.

El único estudio fase III que ha demostrado beneficio es uno en el cual se administró quimiorradioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina tras la cirugía, pero se limitó a adenocarcinomas de la unión gastroesofágica (20%) y gástricos. Por otra parte, la quimioterapia empleada actualmente se considera poco eficaz.

Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento con radioterapia prequirúrgica no ha demostrado beneficio frente a la cirugía sola.

La quimioterapia neoadyuvante (fundamentalmente cisplatino y 5-FU) tampoco aumenta la supervivencia o la tasa de resección completa, ni disminuye la frecuencia de recidiva tumoral frente al tratamiento quirúrgico solo.

Por estos motivos se han analizado los resultados con terapia combinada previa al tratamiento quirúrgico, observándose una tasa de respuesta del 65-85% y una supervivencia global a los 5 años en torno al 20-30%. Todavía existe controversia sobre su utilización debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios, los esquemas de tratamiento, las técnicas de estadificación y las poblaciones incluidas en ellos.

La tendencia y las recomendaciones de las guías actuales son administrar quimiorradioterapia neoadyuvante y concurrente en los adenocarcinomas limitados y en los localmente avanzados, y solo en los epidermoides localmente avanzados, dejando el tratamiento quirúrgico radical para los tumores escamosos localizados (siempre que no tengan ubicación cervical). La evaluación de la respuesta se debería hacer con ecoendoscopia y PET, para identificar a los pacientes que no se estén beneficiando del tratamiento y no retrasar un tratamiento quirúrgico de rescate.

En el caso de los adenocarcinomas también existe la opción de la quimioterapia perioperatoria, según los resultados de un estudio en adenocarcinomas gástricos y del tercio esofágico inferior, con un esquema basado en cisplatino, 5-FU y epirubicina. Comparado con el tratamiento quirúrgico solo, la administración de tres ciclos de quimioterapia antes y tres después del tratamiento quirúrgico, aumentaba significativamente la supervivencia libre de progresión (HR 0,66; p = 0,0001) y global (HR 0,75; p = 0,009), sin diferencias en la tasa de resecciones completas, las complicaciones quirúrgicas o el número de días de estancia en el hospital tras la cirugía.

Se están explorando distintas estrategias para mejorar los resultados de la quimiorradioterapia:

- Administración de otros fármacos junto al tratamiento basado en platino que pudieran actuar como radiosensibilizantes (paclitaxel, docetaxel, oxaliplatino, capecitabina), aunque todavía no se ha demostrado su superioridad frente a cisplatino y 5-FU.
- Combinación con nuevos agentes biológicos (fármacos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR], *epidermal growth factor receptor*, antiangiogénicos, etc.).
- «Tratamiento en tres pasos»: quimioterapia de inducción, quimiorradioterapia concomitante y cirugía.
- Radioterapia hiperfraccionada y braquiterapia
- PET-TC precoz de evaluación de la respuesta al tratamiento.

Tratamiento radical sin cirugía

Los pacientes con carcinoma de esófago cervical son tratados generalmente solo con quimiorradioterapia en un intento de poder preservar la laringe, pero fuera de este concepto los datos son limitados.

Por el momento no existe un estudio fase III puro que compare el tratamiento con quimiorradioterapia radical frente al tratamiento quirúrgico, pero se recomienda el tratamiento radical sin cirugía en aquellos pacientes con tumor irresecable o con criterios de inoperabilidad por comorbilidad, desnutrición grave o mal estado general.

Tratamiento de la enfermedad diseminada

En el caso de los tumores metastásicos, el objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia global (que continúa siendo baja: menos del 5% de los pacientes con cáncer de esófago diseminado sobreviven un año después del diagnóstico) y controlar los síntomas del paciente sin deteriorar su calidad de vida.

No existe consenso sobre cuál debe ser el tratamiento estándar: la mayoría de los ensayos tienen problemas de diseño, con bajo número de pacientes, sin distinción entre tumores irresecables localmente avanzados y metastásicos, y la población estudiada es fundamentalmente de tumores gástricos en los que se ha incluido un pequeño grupo de tumores de la unión gastroesofágica o del tercio esofágico inferior.

La quimioterapia está indicada en aquellos pacientes con buen estado general y preferentemente con adenocarcinomas. Los esquemas con platino y fluoropirimidinas consiguen una tasa de respuesta globales del 20-40%, y una supervivencia global en torno a 8-10 meses. También hay datos sobre la

eficacia de sustituir cisplatino por oxaliplatino o irinotecan, o 5-FU por capecitabina.

Se ha estudiado incorporar un tercer agente, con escaso beneficio en la supervivencia a expensas de una mayor toxicidad, por lo que actualmente se está explorando la incorporación de agentes biológicos al doblete de quimioterapia (anticuerpos e inhibidores de tirosincinasa frente al EGFR, antiangiogénicos, inhibidores de la *mammalian target of rifamycin* [mTOR], etc.).

En el caso de los adenocarcinomas de la unión gastroesofágica, debería determinarse la sobreexpresión o la amplificación génica de HER-2, dado que en los casos positivos la supervivencia aumenta al añadir trastuzumab al tratamiento con cisplatino y fluoropirimidinas, según los resultados del estudio *Trastuzumab for Gastric Cancer* (ToGA).

Otros tratamientos

La mayoría de los tumores se diagnostican en estadios avanzados. Aunque el tratamiento citotóxico es la forma terapéutica más eficaz, el objetivo en muchos de los pacientes es el control de los síntomas más que el aumento de la supervivencia o la curación, lo que requiere un manejo multidisciplinar de la enfermedad.

El tratamiento endoscópico de la *disfagia* está indicado en la enfermedad locorregional avanzada o metastásica (T4 o M1), para asegurar la adecuada nutrición del paciente y, en ocasiones, incluso mejorar el dolor torácico secundario al tumor. Entre las posibles técnicas se incluyen la dilatación endoscópica con balón, la colocación de prótesis, la electrocoagulación y laserterapia de la masa estenosante endoluminal. Asimismo se podría aplicar radioterapia, tanto externa (asociada o no a quimioterapia) como braquiterapia, opciones también válidas en caso de *sangrado tumoral*.

Para el control del *dolor* se puede utilizar analgesia sistémica según los distintos escalones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), coadyuvantes (andidepresivos, ansiolíticos, anticomiciales, etc.) y procedimientos locales en los casos que lo precisen (anestésicos, bloqueos nerviosos centrales o periféricos, radioterapia, etc.).

La mayoría de los pacientes con cáncer de esófago presentarán *desnutrición* en el momento del diagnóstico. Este problema facilita las complicaciones infecciosas, implica un mayor riesgo perioperatorio por retraso del proceso de cicatrización (aumentando las posibilidades de dehiscencia anastomótica) y empeora la tolerancia a la quimiorradioterapia, donde la desnutrición basal se puede agravar por sus efectos secundarios como la mucositis, la xerostomía, las náuseas y vómitos, la diarrea, etc. Por todo esto, es fundamental un manejo multidisciplinar del paciente con medidas de soporte como los suplementos enterales preoperatorios (con nutrición parenteral o prótesis endoluminal transitoria en caso de afagia total) o durante el tratamiento citotóxico, la nutrición parenteral total precoz postoperatoria, la prevención y el tratamiento precoz de la toxicidad de la quimiorradioterapia y, en caso de que no sea posible la alimentación oral, la colocación de una sonda nasogástrica, la yeyunostomía o la gastrostomía endoscópica percutánea para reducir la morbimortalidad del paciente.

Aplicaciones prácticas

Los factores fundamentales para definir el tratamiento del cáncer esofágico son el estadio, la localización, el subtipo histológico y la situación basal del paciente.

Los tumores de esófago cervical requieren un manejo especial, siendo el tratamiento similar a los tumores de cabeza y cuello. Los tumores del tercio esofágico inferior o de la unión gastroesofágica se incluyen con frecuencia en los estudios junto a los carcinomas de origen gástrico.

En la enfermedad localizada el tratamiento quirúrgico solo puede ser suficiente en un grupo seleccionado de pacientes (fundamentalmente con tumores epidermoides localizados). La quimiorradioterapia preoperatoria mejora en diferentes metaanálisis el pronóstico en los carcinomas localmente avanzados (y adenocarcinomas localizados). Se podría considerar el uso de quimioterapia perioperatoria en los adenocarcinomas.

Las combinaciones de nuevos fármacos y su uso junto con las técnicas actuales de radioterapia podrían suponer una mejora en el tratamiento neoadyuvante, lo que evitaría el tratamiento quirúrgico posterior, aunque de momento no hay evidencia suficiente para establecer la indicación de otras combinaciones de citostáticos en el caso de tumor resecable y buen estado general.

En la enfermedad diseminada, el tratamiento estará condicionado por la situación clínica del paciente y el objetivo fundamental es el control de los síntomas, la calidad de vida y la supervivencia global. No hay un tratamiento estándar de primera línea, pero generalmente se administra platino y fluoropirimidinas.

Puntos clave

- El tratamiento del carcinoma esofágico debe considerarse siempre en el contexto de un equipo multidisciplinar. Independientemente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, se ha de tener en cuenta la sintomatología del paciente y su situación basal, prestando especial interés a la posible malnutrición ya que conlleva un aumento de la morbimortalidad por el tratamiento no despreciable.
- Es fundamental un diagnóstico adecuado para una mayor precisión en la estadificación, lo que permite definir el tratamiento más adecuado así como detectar precozmente la recaída de la enfermedad durante el seguimiento, lo que puede influir en la supervivencia de los pacientes afectos.
- Aunque la mayoría de los estudios no distinguen entre adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, estos dos tipos tumorales difieren en la patogénesis, la epidemiología, el comportamiento tumoral y el pronóstico. Por ello, tanto la histología como la localización tumoral deben ser consideradas a la hora de diseñar el tratamiento del paciente.

Lecturas recomendadas

- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010, 376:687-97.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.
- Cunningham, D, Starling, N, Rao, S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46.
- Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naïve patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2008; 19:1450-7.
- Di Lauro L, Giacinti L, Arena MG et al. Phase II study of epirubicin, oxaliplatin and docetaxel combination in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Exp Clin Canc Res 2009;28:34.
- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares Hp et al. Recommendations on the use of 18F-FDC PET in Oncology. J Nucl Med 2008;49:480-508.
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007;8:226-34.
- Greene FL, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society et al: AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual (ed 7th). New York, Springer, 2010; 103-115.
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Kaklamanos I, Wlaker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS. Neoadjuvant treatment for resecable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Surg Oncol 2003;10:754-61.
- Ku GY, Ilson DH. Esophagogastric cancer: targeted agents. Cancer Treat Rev 2010;36:235-48.
- Malthaner RA, Colin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD001556.
- Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol 2009; 20:1529-34.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCARE Working Group. EUROCARE4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer 2009;45:931-91.
- Stahl M, Budach W, Meyer HJ, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:46-9.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991-7.
- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE et al. Impact of lymph node staging on the therapy of esophageal carcinoma. Gastroenterology 2003; 125:1626-35.
- Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB et al. Esohpageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assesement of response to neoadjuvant therapy-systematic review. Radiology 2005;236:841-51.

2 ¿Pueden separarse los tumores de tercio inferior de esófago de los tumores de cardias?

E. Marín Serrano

Definiciones

- **Unión gastroesofágica (UGE):** se define como el borde proximal de los pliegues gástricos identificados mediante endoscopia oral.
- **Unión mucosa escamosocolumnar o línea Z:** recibe este nombre por el aspecto irregular y serrado que adquiere la confluencia de la mucosa gris perla esofágica con la rosada del estómago.
- **Cardias:** en condiciones normales la UGE coincide con la unión mucosa escamoso-columnar o línea Z, pero en la mayor parte de la población adulta, particularmente en aquella con reflujo gastroesofágico (RGE), se produce un desplazamiento proximal de la línea Z con respecto a la UGE por la presencia entre ambas de un segmento de mucosa columnar al que se denomina cardias. La mucosa cardial está constituida exclusivamente por glándulas mucosas puras con capacidad para diferenciarse en células parietales o intestinales (células caliciformes o en globo). Es decir, el cardias puede estar formado por glándulas mucosas sin metaplasia intestinal, por glándulas mucosas con metaplasia intestinal (esófago de Barrett), por glándulas mucosas y células parietales o incluso por los tres tipos celulares al mismo tiempo. Sin embargo, el origen de la mucosa cardial, la extensión del área que recubre y su significado clínico, genera controversia entre los distintos autores.

  Se ha denominado *verdadero cardias gástrico* a la superficie mucosa que con una extensión media de 1,8 mm se localiza proximal a la UGE, está compuesta exclusivamente por glándulas mucosas, carece de significado patológico y es de origen congénito. Sin embargo, la mucosa cardial está ausente en la mitad de la población, se acompaña generalmente de inflamación (carditis) y se ha asociado, bien con RGE (carditis por reflujo), o bien con la gastritis atrófica ocasionada por la infección crónica por *Helicobacter pylori.* En este sentido, al analizar la literatura médica se observa que en los estudios que definen la carditis utilizando criterios histológicos se halla una fuerte asociación con el RGE, mientras que aquellos que definen la carditis como la inflamación observada en biopsias obtenidas del cardias anatómico sin tener en cuenta el tipo de epitelio sobre el que asienta, frecuentemente encuentran relación con el *H. pylori* o con ambos, *H. pylori* y RGE.

  Por consiguiente, el cardias es un concepto histológico que debería ser considerado como un cambio metaplásico del epitelio escamoso original de la UGE.
- **Reflujo gastroesofágico:** consiste en el paso del contenido gástrico al esófago a través del esfínter esofágico inferior.
- **Metaplasia intestinal:** la metaplasia es un fenómeno adaptativo que sustituye al epitelio maduro propio de un órgano por otro tipo celular, impropio, diferenciado y más resistente. Puede ocurrir como respuesta fisiológica a una noxa o formar parte de los procesos que preceden al cáncer. La metaplasia intestinal está considerada como una lesión mórbida implicada en la etiopatogenia del adenocarcinoma esofágico y gástrico, como consecuencia del RGE de larga evolución y de la infección por *H. pylori,* respectivamente.

  Desde un punto de vista morfológico la metaplasia intestinal se clasifica en completa o incompleta. La metaplasia intestinal completa o tipo I está compuesta por un epitelio que es idéntico al intestinal, mientras la incompleta se caracteriza por contener numerosas células globo e intermedias, así

como por carecer de células absortivas y de Paneth. La metaplasia intestinal incompleta se subdivide además en dos grupos: tipo II si las células intermedias secretan mucinas neutras y ácidas, y tipo III si secretan principalmente mucinas ácidas. La metaplasia intestinal esofágica asociada al esófago de Barrett suele ser incompleta de tipo II o III. En el estómago, la metaplasia intestinal más frecuente es la completa tipo I, pero la incompleta tipo III es la que más se relaciona con el cáncer gástrico.

- **Metaplasia intestinal de la unión.** El término de metaplasia intestinal de la unión se usa para describir la presencia de epitelio especializado intestinal en la mucosa cardial en ausencia de esófago de Barrett endoscópico, es decir cuando la UGE y la línea Z coinciden. Este hallazgo tiene una prevalencia media del 15,9% (6-37%) en biopsias de pacientes no seleccionados, muchos de ellos sin síntomas de RGE, y debe ser interpretada como una entidad anómala. No obstante, teniendo en cuenta la definición actual confusa de la UGE, resulta difícil determinar si los focos de metaplasia intestinal se sitúan en el esófago distal o en el estómago. Si la metaplasia intestinal esofágica tuviese el mismo riesgo de degeneración neoplásica que la gástrica, entonces distinguir si estos focos se originan sobre epitelio escamoso estratificado, representando un esófago de Barrett milimétrico o ultracorto, o si se originan sobre mucosa gástrica en el contexto de una pangastritis generada por la infección por *H. pylori,* no tendría impacto sobre el manejo del paciente y, por tanto, carecería de relevancia clínica. Sin embargo, la evidencia asegura que el riesgo de degeneración maligna de la metaplasia intestinal en esófago es mayor que para la metaplasia gástrica.
- **Metaplasia intestinal esofágica tipo Barrett.** Se denomina esófago de Barrett al desplazamiento de la línea Z que es visualizado mediante endoscopia y se caracteriza por la presencia de un epitelio cilíndrico especializado parecido al intestinal, que contiene células caliciformes (células globo) y reemplaza al epitelio escamoso normal del esófago distal. El esófago de Barrett puede ser largo (mayor de 3 cm) o corto (menor de 3 cm). El corto es de tres a cinco veces más frecuente que el largo y parece que conlleva menor riesgo de cáncer. La carditis debería ser considerada como la lesión precursora del esófago de Barrett, ya que es la única mucosa esofágica que puede progresar hacia la metaplasia intestinal. La probabilidad de encontrar áreas de metaplasia intestinal en la mucosa cardial está directamente relacionada con el tiempo de evolución del RGE y la extensión de la mucosa cardial inflamada. La intestinalización de la mucosa cardial ocurre cuando las células mucosas de este epitelio se hipertrofian, presentan mucinas ácidas y, lo más importante, adquieren forma de globo. Este nuevo epitelio es más resistente al ácido y no está inflamado, pero adquiere un alto potencial de degeneración neoplásica. Se desconocen los factores que inducen este proceso.
- **Metaplasia intestinal gástrica.** La metaplasia intestinal gástrica se relaciona directamente con la infección activa por *H. pylori,* de tal forma que dicha infección supone el desencadenante para la secuencia: gastritis crónica superficial, gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal gástrica. Se trata de un hallazgo histológico que puede demostrarse en biopsias de mucosa gástrica hasta en el 25% de la población de los países desarrollados. Asienta siempre sobre una gastritis crónica con atrofia glandular y puede evolucionar a displasia y adenocarcinoma. La tasa de progresión de la metaplasia intestinal gástrica hacia la malignidad es muy inferior a la esofágica, si bien estas diferencias no han sido evaluadas en estudios prospectivos.

- **Displasia:** se denomina displasia a la atipia celular en tamaño, forma u organización que ha sido adquirida durante el proceso de maduración. Se considera una lesión preneoplásica que, generada a partir de la metaplasia intestinal, predispone a la aparición de adenocarcinoma esofágico, gástrico o a ambos. El riesgo de degeneración neoplásica es paralelo al grado de displasia.
- **Adenocarcinoma:** carcinoma que tiene su origen en células que constituyen el revestimiento interno de las glándulas de secreción externa que son las encargadas de sintetizar y verter los productos que generan a la luz glandular.
- **Definición y clasificación del adenocarcinoma de la región gastroesofágica (ARGE):** Siewert y Stein definieron en 1996 los ARGE como tumores cuyo centro se disponía entre los 5 cm distales a la UGE y los 5 cm proximales a ésta, y los clasificaron en tres grupos: a) tipo I: adenocarcinoma del esófago distal, si el centro de la masa tumoral se localizaba 1 cm por encima de la UGE; b) tipo II: adenocarcinoma cardial, si se situaba 1 cm por arriba y 2 cm por debajo de la UGE y c) tipo III: adenocarcinoma subcardial o gástrico proximal, si la masa tumoral se hallaba 2 cm por debajo de la UGE.
Esta clasificación es la recomendada internacionalmente en la actualidad ya que, además de definir topográficamente a los ARGE, nos permite aclarar aspectos de su comportamiento clínico, seleccionar el procedimiento quirúrgico ideal y comparar los resultados de la cirugía. Paradójicamente, su principal limitación es la dificultad para precisar la localización anatómica del tumor, hecho que sucede con relativa frecuencia en la práctica clínica.

Introducción

En las últimas décadas se ha producido un cambio en los patrones de comportamiento de las neoplasias esofagogástricas: mientras la incidencia del adenocarcinoma de esófago se ha ido incrementando de un 5 a un 10% por año hasta constituir más del 50% de los nuevos casos de cáncer esofágico, el adenocarcinoma gástrico ha disminuido y ha experimentado un cambio de localización hacia zonas más proximales. Estos hechos se han traducido en un incremento en la incidencia del adenocarcinoma de la región gastroesofágica (ARGE), predominantemente en hombres de raza blanca de 60 años.

A pesar de estos datos, en la actualidad existe controversia en relación con la etiología, la nomenclatura, la clasificación y el tratamiento del ARGE. Determinar el origen -esofágico frente a gástrico- es a día de hoy un reto para el clínico difícil de solventar.

Descripción del algoritmo

En la morfogénesis del ARGE intervienen factores ambientales como la dieta, la enfermedad por RGE (ERGE) y la infección por el *H. pylori*, factores genéticos y condiciones mórbidas específicas, como el esófago de Barrett en el adenocarcinoma de esófago distal (ARGE tipo I) y la gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal en el adenocarcinoma gástrico proximal (ARGE tipo III). En la actualidad no se acepta la existencia de una tercera vía implicada en la carcinogénesis del adenocarcinoma cardial (ARGE tipo II) (Fig. 2-1).

Historia natural del esófago de Barrett

Estudios epidemiológicos, patológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares, demuestran que la metaplasia intestinal esofágica o esófago de Barrett es una lesión precancerosa sobre la que se desarrolla el adenocarcinoma esofágico. En general se acepta esófago de Barret se desarrolla como consecuencia de la ERGE y que es la causa de la mayoría de los adenocarcinomas esofágicos. El esófago de Barrett acontece entre 3-7% de los pacientes con ERGE y el riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma es del 0,5% al 1% por año. Un estudio sueco determinó que la *odds ratio* para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico en pacientes con ERGE era de 7,7 y de 2,0 para el adenocarcinoma gástrico subcardial, pero ascendía hasta 45,5 para el adenocarcinoma esofágico y hasta 4,4 para el gástrico, cuando los síntomas de RGE eran graves y de larga duración.

La existencia de susceptibilidad individual al desarrollo de lesión esofágica inducida por ácido y pepsina y de agregación familiar en pacientes con RGE y esófago de Barrett, sugieren la posibilidad de un

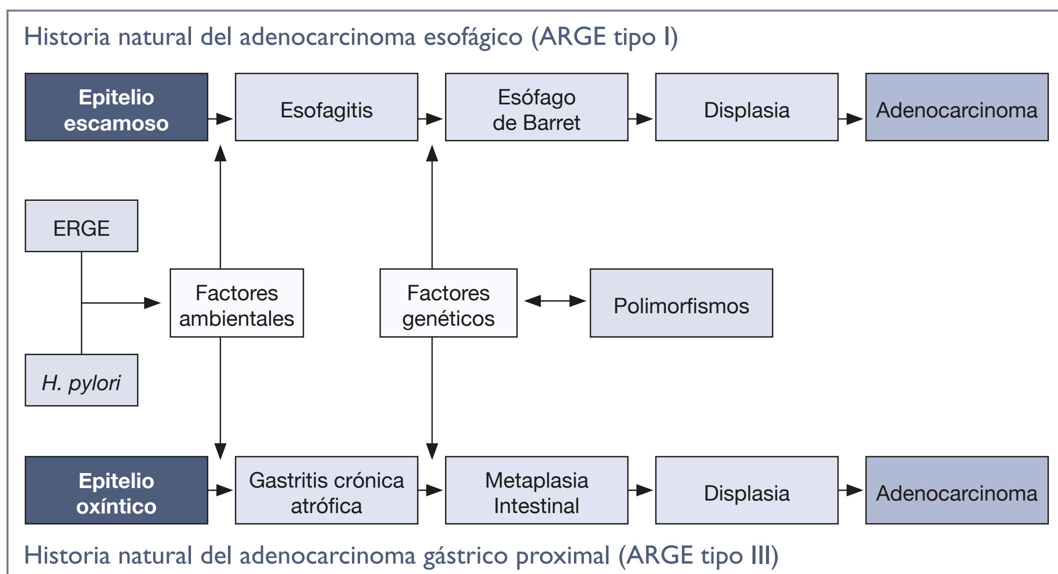


Figura 2-1. Vías de carcinogénesis en el adenocarcinoma esofágico distal (ARGE tipo I) y gástrico proximal (ARGE tipo III).

componente genético en esta enfermedad. Hay estudios que apuntan incluso hacia una herencia autosómica dominante en algunas familias, pero en realidad se desconocen los factores moleculares responsables.

Historia natural del adenocarcinoma gástrico

Desde el punto de vista patológico, se distinguen dos tipos de cáncer gástrico según la clasificación de Lauren con caracteres epidemiológicos y pronósticos distintos: el tipo intestinal y el tipo difuso. El tipo intestinal se caracteriza por la formación de estructuras tubulares de tipo glandular que imitan a las glándulas intestinales, predomina en áreas geográficas de elevada prevalencia y se asocia a factores de riesgo ambiental. En la actualidad se acepta que la morfogénesis del tipo intestinal se desarrolla según un modelo multifásico secuencial que incluye como lesiones precursoras a la gastritis crónica atrófica y a la metaplasia intestinal gástrica. La forma difusa es menos diferenciada y carece de estructura glandular, se observa con la misma frecuencia en todo el mundo, aparece a una edad más temprana, conlleva un peor pronóstico y puede desarrollarse bien *de novo* o sobre cambios hiperplásicos. Tanto en la forma intestinal como en la difusa estaría implicada la infección por *H. pylori*; reconocido en 1994 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud como un carcinógeno tipo I o definitivo.

Los factores que influyen en la progresión de las lesiones precursoras del cáncer gástrico hacia la displasia y el adenocarcinoma se desconocen; en general, dependen de una compleja interacción entre susceptibilidad genética, factores ambientales y virulencia del *H. pylori*.

La susceptibilidad genética para el cáncer gástrico viene determinada por variaciones alélicas o polimorfismos de los genes que regulan, entre otros, la respuesta inflamatoria frente a la infección por *H. pylori*. Se demuestra agregación familiar aproximadamente en el 10% de los casos de cáncer gástrico, sin embargo, no se debe olvidar que la incidencia familiar no es exclusivamente atribuible a factores genéticos heredados, ya que los miembros de una misma familia comparten factores dietéticos y ambientales.

Las mutaciones en la línea germinal del gen CDH1 son las responsables de aproximadamente el 30% de los cánceres gástricos hereditarios de patrón difuso. El gen CDH1 regula la síntesis y expresión de la cadherina-E que es una proteína de adhesión celular clave en los procesos de diferenciación y migración celular durante el desarrollo embrionario.

Historia natural del adenocarcinoma cardial

La metaplasia intestinal de la unión ha sido considerada como probable lesión precursora de la secuencia carcinogénica: metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma cardial, ya que la mayor parte de los ARGE tipo II muestran diferenciación intestinal. Como hemos visto con anterioridad, la etiopatogenia de la metaplasia intestinal de la unión no ha sido aclarada, pero teniendo en cuenta que la metaplasia intestinal de la unión puede asentar, bien en un pequeño fragmento de esófago de Barrett, o bien en mucosa de estómago proximal, el riesgo de progresión de esta lesión debería ser menor o igual al del esófago de Barrett.

También han sido implicados otros factores de riesgo genético y ambiental, como la infección por *H. pylori*, la ERGE, el tabaco o el reflujo duodenogástrico. En un estudio realizado por Hansen et al., los adenocarcinomas cardiales se muestran como un grupo heterogéneo en relación con la infección por *H. pylori* y los niveles bajos de pepsinógeno secundarios a gastritis crónica. En otro estudio se observa que estos tumores se asocian fuertemente con los síntomas de ERGE severa y con la gastritis atrófica, pero la asociación con el RGE queda confinada a aquellos pacientes sin gastritis atrófica. Un metaanálisis ha demostrado que en países desarrollados, donde el cociente adenocarcinoma de esófago/ adenocarcinoma gástrico distal es elevado, la asociación entre ARGE y *H. pylori* es débil, mientras que en países en vías de desarrollo este cociente se invierte y la asociación ARGE- *H. pylori* es fuerte.

En resumen, el desarrollo de los adenocarcinomas cardiales parece corresponder a un proceso etiopatogénico multifactorial que comparte caracteres con los esofágicos y gástricos, donde están involucrados el *H. pylori*, la ERGE o ambos. Por otra parte, la existencia de una tercera vía etiopatogénica independiente implicada en el desarrollo tumoral de los ARGE cardiales es cuestionable.

Aplicaciones prácticas

En la actualidad no hay datos objetivos que apoyen que los ARGE tipo II son tumores con una etiología independiente a la de los ARGE tipo I o III. Así, desde un punto de vista práctico, el reto está en determinar si el adenocarcinoma cardial es de origen esofágico o gástrico, ya que esta característica tiene consecuencias en el tratamiento de la enfermedad. Para poder descifrar este interrogante vamos a analizar los datos disponibles en la literatura médica.

Caracteres morfológicos de los ARGE

Siewert et al. analizaron los caracteres demográficos y biológicos en 1.602 pacientes consecutivos diagnosticados de ARGE que fueron sometidos a resección quirúrgica, encontrando diferencias evidentes entre los tipos I y III. Los caracteres morfológicos de los ARGE se resumen en la tabla 2-1: a) el ARGE tipo I tenía una clara predilección por el sexo masculino y se asociaba significativamente con la presencia de metaplasia intestinal o esófago de Barrett; b) el ARGE tipo III constituía una modalidad de cáncer gástrico proximal caracterizada por ser predominantemente de tipo difuso e indiferenciado y c) el ARGE tipo II mostraba caracteres intermedios entre los tipos I y III. A diferencia del ARGE tipo III, era más frecuente en el sexo masculino y era algo más diferenciado. Presentaba metaplasia intestinal en el esófago distal en el 6% de los casos y hasta en el 28% si se analizaba la mucosa adyacente al tumor en la pieza quirúrgica.

Según estos datos los adenocarcinomas cardiales (ARGE tipo II) deberían ser considerados como esofágicos en el 28% de las ocasiones, al desarrollarse sobre metaplasia intestinal cardial (esófago de Barrett corto o ultracorto), y como gástricos proximales en el 72% restante.

En la práctica clínica nos podríamos ayudar de estos caracteres para discriminar el origen esofágico o gástrico del tumor cardial (Fig. 2-2). El primer dato a considerar sería la histología del tumor. Así, cuando el tipo sea difuso puro de la clasificación de Lauren, podríamos catalogar al tumor como gástrico, ya que este tipo es excepcional en el esófago. Por tanto, lo realmente difícil sería establecer el origen esofágico o gástrico en el tipo intestinal, ya que son indistinguibles desde el punto de vista histológico, ambos asientan sobre una metaplasia intestinal y hasta el momento no se cuenta con marcadores genéticos que lo puedan diferenciar. La siguiente opción sería evaluar la histología de la mucosa gástrica, ya que los adenocarcinomas gástricos se asocian fuertemente con la gastritis crónica atrófica de predominio corporal. Finalmente, se debe considerar la historia previa de ERGE de larga evolución, al ser un factor de riesgo asociado con el desarrollo de adenocarcinoma esofágico.

Tabla 2-1. Caracteres morfológicos de los ARGE

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	
Tamaño muestral	621 (38,8%)	485 (30,2%)	496 (31%)	
Hombre: mujer	10,7: 1	4,9: 1	2,2: 1	< 0,01
Esófago de Barrett	79,5% 97,4% (pieza)	5,6% 28% (pieza)	0,8%	< 0,01
Tipo intestinal (Lauren)	80,9%	55,4%	38,5%	< 0,01
Indiferenciados (G3-G4)	54,4%	60,2%	73,4%	< 0,01

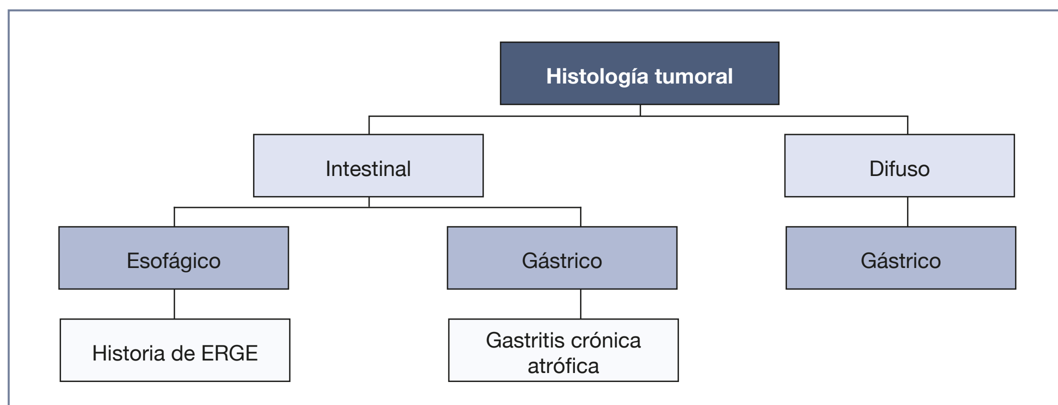


Figura 2-2. Esquema práctico de los caracteres morfológicos de los ARGE.

Factores pronósticos

Siewert et al. definieron en su estudio como factores pronósticos independientes de supervivencia en el ARGE, el tipo histológico, el patrón de diseminación linfática y la resección completa del tumor (R0), y encontraron que: a) La prevalencia de tumores poco diferenciados e indiferenciados era del 54,4%, del 60,2% y del 73,4%, en los ARGE tipo I, tipo II y tipo III, respectivamente ($p < 0,01$); b) El patrón de diseminación linfática era menos frecuente y más tardío en los ARGE tipo I que en los tipos II y III. Es más, mientras los ARGE tipo I tendían a invadir predominantemente los ganglios linfáticos del mediastino posterior subcarinal, los tipos II y III alcanzaban el mediastino inferior, tronco celíaco y retroperitoneo; c) La enfermedad localizada era más común en el ARGE tipo I y la enfermedad localmente avanzada más frecuente en los ARGE tipo III ($p < 0,01$); d) La resección completa del tumor -R0- se logró en el 82,3%, 77,7% y en el 31% de los casos en los ARGE tipo I, II y III, respectivamente; e) La supervivencia media a los 5 y 10 años de los ARGE tipo I fue significativamente superior a la de los ARGE tipo III, mientras que la supervivencia en los ARGE tipo II fue intermedia.

Es cierto que los programas de vigilancia endoscópica del esófago de Barrett han conseguido que el diagnóstico del ARGE tipo I sea más precoz y su resección más limitada pero, a decir verdad, en este estudio todos los factores pronósticos independientes se mostraron más favorables para el ARGE tipo I.

Por consiguiente, desde el punto de vista oncológico sería conveniente establecer dos grupos de diferente pronóstico dentro de los ARGE: por un lado el adenocarcinoma esofágico (ARGE tipo I) y por otro el cáncer gástrico proximal (ARGE tipo II y III).

Tratamiento

El considerar que el ARGE tipo II tiene un origen esofágico o gástrico tiene consecuencias en el manejo y la selección del tipo de tratamiento quirúrgico, sistémico o ambos.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección en el adenocarcinoma esofágico localizado consiste en la resección completa del tumor (R0) y de las adenopatías locorregionales mediastínicas, para maximizar las probabilidades de curación y reducir la incidencia de recurrencia local. En la actualidad se considera que la esofagectomía transtorácica es el tratamiento quirúrgico de elección de los ARGE tipo I, ya que consigue mayor supervivencia media que la esofagectomía transhiatal.

En el adenocarcinoma gástrico, tanto el tipo de resección (gastrectomía subtotal o total) como el papel de la linfadenectomía extendida D2, son decisiones controvertidas. Mientras en el cáncer gástrico distal, la gastrectomía subtotal presenta iguales resultados oncológicos y menor morbilidad que la total, en el cáncer gástrico proximal el resultado oncológico es independiente del tipo de resección practicada. En la actualidad en Europa se recomienda la gastrectomía total para los cánceres gástricos proximales (ARGE tipo III). En relación con la extensión de la linfadenectomía regional, los estudios prospectivos realizados hasta el momento no encuentran diferencias clínicamente relevantes en supervivencia entre la linfadenectomía D1 y la D2, es más, D2 asocia una elevada morbimortalidad, especialmente si se practica esplenectomía y pancreatectomía. No obstante, ya que una linfadenectomía extendida a D2 podría beneficiar a pacientes con este estadio de la enfermedad, una opción intermedia podría ser la de practicarla preservando el bazo y la cola de páncreas.

En relación con los ARGE tipo II, varios estudios han demostrado que la esofagectomía transhiatal es tan efectiva como la gastrectomía total extendida, considerando de elección esta última técnica.

Tratamiento sistémico

El tratamiento del adenocarcinoma de esófago localmente avanzado es decepcionante ya que la cirugía ofrece unos resultados muy pobres, los pocos estudios dirigidos a evaluar el tratamiento neoadyuvante no demuestran mejoras en la supervivencia y, tanto la radioterapia como la quimiorradioterapia definitiva sin tratamiento quirúrgico, solo logran paliar la disfagia en menos del 50% de los casos. En el cáncer gástrico, no hay consenso para el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada.

Dos estudios aleatorizados recientes han demostrado claramente la utilidad del tratamiento neoadyuvante en el cáncer gástrico y gastroesofágico. Los datos del estudio MAGIC apoyan el uso de la quimioterapia neoadyuvante, al demostrar un incremento significativo de resecciones curativas, de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia media a los 5 años. El 75% de los pacientes tenía cáncer gástrico puro, un 14,8% cáncer de esófago distal y tan solo un 11,2% cáncer cardial. Si bien el análisis por subgrupos no demuestra que la localización tumoral influya en los resultados, el reducido número de pacientes afectos de cáncer de cardias plantea la duda sobre si el tratamiento neoadyuvante es realmente útil

en este grupo de pacientes. El grupo americano *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) publicó un ensayo clínico donde la administración de quimioterapia tras la resección curativa de adenocarcinomas localmente avanzados, esofágicos (16%), cardiales (62%) y subcardiales (22%), mejoraba la supervivencia a los dos años desde un 38% a un 58%, siendo estos datos significativos en relación con los controles históricos.

Por tanto, actualmente no existe una evidencia firme del mejor tratamiento sistémico de los ARGE tipo II, y para ello sería imprescindible definir pautas de tratamiento específicas que fueran evaluadas de forma separada a los ARGE tipo I y III.

Puntos clave

- En las últimas décadas se ha producido un aumento de la incidencia del adenocarcinoma de esófago y un cambio de la localización preferencial del carcinoma gástrico hacia la región subcardial que ha condicionado el incremento en la incidencia del ARGE.
- El ARGE se clasifica en tres tipos según Siewert y Stein: tipo I o adenocarcinoma del esófago distal, tipo II o adenocarcinoma cardial y tipo III o adenocarcinoma subcardial/gástrico proximal.
- No disponemos en la actualidad de la información necesaria para establecer el manejo óptimo de estos tumores, en concreto de los ARGE tipo II, ya que la evidencia científica disponible no define con exactitud elementos clave de la enfermedad. El desarrollo de los ARGE tipo II parece corresponder a un proceso etiopatogénico multifactorial que comparte caracteres con los esofágicos y gástricos, donde están involucrados el *H. pylori,* ERGE o ambos. Desde el punto de vista morfológico, los ARGE tipo II deberían ser considerados como ARGE tipo I en casi el 30% de los casos al desarrollarse sobre metaplasia intestinal cardial (esófago de Barrett corto o ultracorto) y como ARGE tipo III en el resto de las ocasiones. Desde el punto de vista oncológico, los ARGE tipo II serían más parecidos a los ARGE tipo III y tendrían una supervivencia media intermedia entre los ARGE tipo I y III. En relación con el tratamiento, la gastrectomía total extendida se considera la técnica de resección de elección del ARGE tipo II, pero no hay directrices formales para el tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada.
- Por consiguiente, el manejo de los adenocarcinomas cardiales resulta confuso ya que decidir si su origen es esofágico o gástrico es un desafío.

Lecturas recomendadas

- Carneiro F, Chaves P. Pathologic risk factors of adenocarcinoma of the gastric cardia and gastroesophageal junction. Surg Oncol Clin N Am 2006;15:697-714.
- Chandrasoma P. Carditis is esophageal and caused by GERD; it is not gastric. Am J Surg Pathol 2008;32:341-2.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.
- DeMeester SR. Adenocarcinoma of the Esophagus and Cardia: A Review of the Disease and Its Treatment. Ann. Surg. Oncol. 2006:13;12-30.
- Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. Gut 2008;57:298-305.
- De Vita F, Giuliani F, Orditura M et al. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). Ann Oncol 2007;18:1354-8.
- Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and Helicobacter pylori status. Gut 2007;56:918-25.
- McColl KE, Going JJ. Aetiology and classification of adenocarcinoma of the gastrooesophageal junction/cardia. Gut 2010;59:282-4.
- Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology and clinics of familial gastric cancer. Int J Surg Pathol 2006;14:21-33.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007;357:1810-1820.
- Siewert JR, Feith M. Adenocarcinoma of the esophagogastric juction: competition between Barrett and gastric cancer. J Am Coll Surg 2007;205: s49-s53.
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. Scand J Surg 2006;95:260-269.
- Zhang HY, Spechler SJ, Souza RF. Esophageal adenocarcinoma arising in Barrett esophagus. Cancer Lett. 2009;275:170-7.

3 Diferencias en el manejo de los adenocarcinomas y carcinomas escamosos de esófago

P. Garaulet González

DEFINICIONES

- **Adenocarcinoma esofágico:** neoformación que se origina en las células glandulares, por lo que se ubica principalmente en el tercio inferior del esófago.
- **Carcinoma de células escamosas o epidermoide:** neoformación que se origina en las células escamosas que recubren el esófago. Se localiza con mayor frecuencia en el tercio superior y medio, pero puede presentarse a cualquier nivel del esófago.
- **Linfadenectomía:** procedimiento quirúrgico de disección y extirpación de los ganglios linfáticos de un órgano o territorio. Su interés radica en la estadificación de la enfermedad tumoral, por lo que es imprescindible el estudio histológico de los ganglios linfáticos.
- **Resección R0:** resección completa macroscópica y microscópica de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma del esófago es una de las diez causas de muerte más frecuentes en el mundo. Aunque el carcinoma de células escamosas del esófago ha sido más comúnmente diagnosticado en los últimos 30 años, la incidencia del adenocarcinoma de esófago ha aumentado en esta década en los países industrializados occidentales. Los factores etiológicos conocidos para ambos tipos histológicos son distintos, siendo para el carcinoma escamoso la nicotina y el alcohol y, además, para el adenocarcinoma, el reflujo gastroesofágico y la obesidad. Estas diferencias también se observan en el manejo y pronóstico de ambos tipos histológicos, observándose en los pacientes con carcinoma escamoso del esófago un peor pronóstico, por una incidencia mayor y más rápida de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

El carcinoma esofágico es la octava causa de muerte más frecuente en el mundo. En España, la incidencia estimada es de 5 a 8 casos por 100.000 habitantes al año, con una proporción hombre/mujer de 5/1.

Su epidemiología es de lo más variada dentro de los tumores, existiendo zonas geográficas con elevada inidencia como Asia, sur y este de África y norte de Francia frente a áreas donde su incidencia es baja.

La mayoría de los cánceres de esófago se dividen en carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. Su prevalencia ha aumentado mucho en los últimos años, sobre todo en países de occidente (Fig. 3-1).

Epidemiología del carcinoma de células escamosas

El carcinoma de células escamosas con mucha frecuencia es multicéntrico y se asocia con otros tumores de cabeza y cuello.

En este tipo tumoral se sugiere la existencia de factores medioambientales importantes, de los cuales se han incluido como factores de riesgo (Tabla 3-1): el tabaco, el alcohol, las dietas con nitrosaminas, la contaminación por hongos, las verduras encurtidas, el té caliente así como el déficit de vitaminas (riboflavina, vitamina A, etc.).

También existen numerosas enfermedades benignas que predisponen a estos tumores como:

- Quemaduras por álcalis corrosivos.
- Acalasia.
- Síndrome de Plummer-Vinson.
- Antecedentes de radiación.

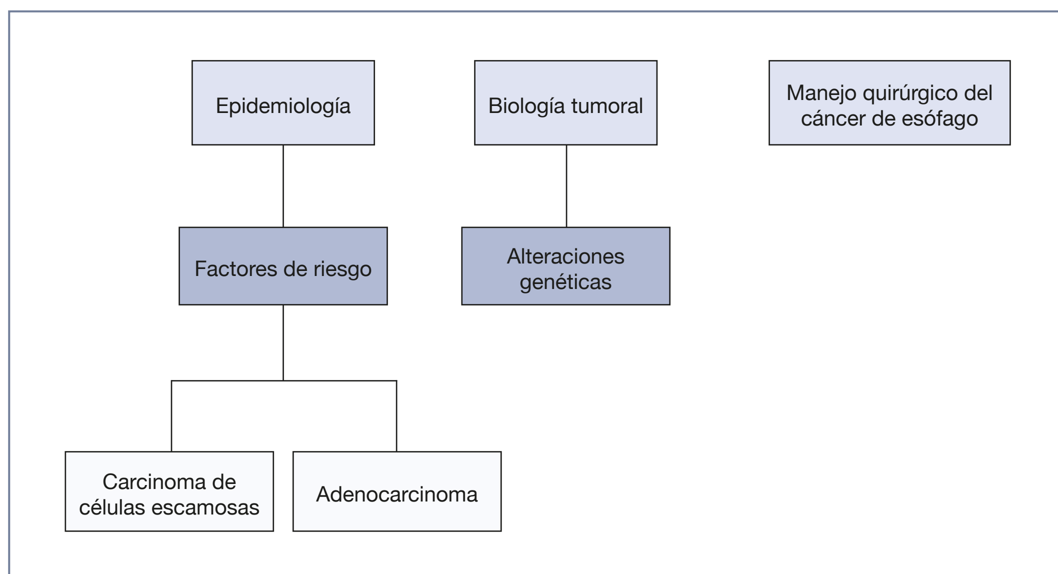


Figura 3-1. Diferencias en el manejo del adenocarcinoma y del carcinoma de células escamosas de esófago.

Tabla 3-1. Factores de riesgo de carcinoma escamoso
Tabaco
Alcohol
Dietas con nitrosaminas
Contaminación por hongos
Verduras encurtidas
Té caliente
Déficit de vitaminas (riboflavina, vitamina A, etc.)

Epidemiología del adenocarcinoma

En el adenocarcinoma, los factores de riesgo que se han relacionado son el reflujo gastroesofágico (RGE) y el esófago de Barrett.

La enfermedad por RGE afecta aproximadamente al 30% de la población y además se asocia a un incremento en el índice de masa corporal, que también se está considerando en los últimos años como factor de riesgo asociado.

Es sabido que el esófago de Barrett es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del adenocarcinoma de esófago. Se trata de una metaplasia en la cual el epitelio escamoso de esófago es sustituido por epitelio columnar o glandular. Se estima que la prevalencia del adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett está entre un 10% y un 64%.

El aumento de la endoscopia sistemática que se realiza en los pacientes con enfermedad precursora como el esófago de Barret ha permitido la detección de la displasia de alto grado y, por lo tanto, el tratamiento en estadios precoces del tumor, conllevando mejoras en la supervivencia en estos pacientes.

Alteraciones genéticas en el cáncer esofágico

En el carcinoma de células escamosas se ha encontrado que la alteración génetica más frecuente es la activación del oncogén ciclina D_1. Esta sobreexpresión demostrada en un 50% de estos tumores se asocia a un peor pronóstico tumoral.

El adenocarcinoma se asocia a pérdidas de heterocigosidad en los cromosomas 5q, 9p, 13q, 17p y 18q, lo que produce pérdidas en los genes APC, p16, RB, p53 y DPC4/Bcl2/DCC.

En un porcentaje elevado de los cánceres de esófago también se han encontrado mutaciones en el gen supresor p53.

Manejo quirúrgico global del cáncer de esófago

Dentro del carcinoma esofágico se consideran lesiones invasivas precoces tanto los cánceres intramucosos como los submucosos.

El carcinoma intramucoso es curable en casi todos los pacientes, ya que se asocia a una baja prevalencia de afectación ganglionar (desde un 0%, cuando la afectación no invade la mebrana basal hasta un 12,2%, cuando invade la *muscularis mucosae*).

Actualmente existen nuevas tecnologías endoscópicas que permiten la preservación del esófago, encontrándose excelentes resultados en el adenocarcinoma intramucoso tratado mediante resección endoscópica, añadiendo o no la ablación mucosa, y sin necesidad de linfadenectomía.

De esta manera, la resección endoscópica mucosa apoyada con técnicas ablativas estaría indicada en el:

- Carcinoma de células escamosas bien diferenciado o moderadamente diferenciado, con infiltración del epitelio o de la lámina propia, y sin evidencia de afectación ganglionar.
- Adenocarcinoma intramucoso bien diferenciado con extensión menor de 2 cm.

Se debe tener en cuenta que la frecuencia de la invasión ganglionar linfática en el cáncer esofágico es alta, y se ha visto que es mayor en el carcinoma epidermoide. La diseminación submucosa del tumor, así como su extensión a estructuras vecinas va a condicionar el manejo quirúrgico o no, una vez lo hayamos diagnosticado.

Aplicaciones prácticas

En el carcinoma de esófago, tanto epidermoide como adenocarcinoma, es fundamental la posibilidad de realizar una resección quirúrgica completa del tumor (resección R0), lo que implica la inexistencia de lesión a nivel macroscópico y microscópico en los márgenes de la resección.

Por lo tanto, sólo los pacientes con neoplasia localizada y con riesgo quirúrgico aceptable se beneficiarán de un tratamiento quirúrgico radical.

La esofagectomía con linfadenectomía sigue siendo la técnica quirúrgica de elección en pacientes con carcinoma esofágico, tanto para el adenocarcinoma como para el carcinoma de células escamosas en estadios precoces.

Actualmente se recomienda tratamiento quirúrgico de entrada en los siguientes estadios (Tabla 3-2):

- I (T1a N0 y T1b N0)
- IIa (T2-T3 N0)

El adenocarcinoma de esófago distal y el carcinoma de células escamosas son normalmente tratados como una única entidad, sin hacer diferenciación en cuanto a los resultados a pesar de su diversidad en la patogénesis, la localización y la biología tumoral.

Tabla 3-2. Clasificación TNM (AJCC 7ª edición, 2010)
Tumor primario
• **T0:** sin evidencias de tumor primario • **Tis:** displasia de alto grado • **T1:** invasión de la lámina propia, *muscularis mucosae* o submucosa - T1a: invasión de la lámina propia, *muscularis mucosae* - T1b: invasión de la submucosa • **T2:** invasión de la muscular propia • **T3:** invasión de la adventicia • **T4:** invasión de estructuras adyacentes - T4a: tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma - T4b: tumor irresecable que invade otras estructuras adyacentes como aorta, traquea o cuerpo vertebral
Afetación ganglionar
• **No:** ausencia de afectación ganglionar • **N1:** metástasis ganglionar en 1-2 ganglios regionales • **N2:** metástasis ganglionar en 3-6 ganglios regionales • **N3:** metástasis ganglionar en 7 o más ganglios regionales
Metástasis a distancia
• **M0:** ausencia • **M1:** presencia de metástasis a distancia

En algunos estudios se han encontrado marcadas diferencias en cuanto al pronóstico tras la resección quirúrgica en el adenocarcinoma frente al carcinoma epidermoide.

Se observa una superviviencia a los 5 años tras la resección R0 y pN0 (sin metástasis en los ganglios linfáticos) de hasta un 72,9% para el adenocarcinoma frente a un 56,8% para el carcinoma epidermoide, independientemente de los parámetros histológicos, el abordaje quirúrgico (transtorácico o transhiatal) o de la terapia neoadyuvante.

También se ha observado que los factores pronósticos independientes en estos tipos tumorales son, además de la resección R0, la presencia de metástasis ganglionares.

La vía quirúrgica de abordaje estándar para cada tipo tumoral sigue siendo controvertida, encontrándose siempre datos a favor y en contra.

En algunos trabajos se considera preferible la vía transhiatal en la mayoría de los adenocarcinomas, dado que suelen encontrarse en el tercio distal, consiguiéndose resecciones R0; y la vía transtorácica con linfadenectomía mediastínica extensa sería la aceptada como estándar en el carcinoma epidermoide.

En los estudios que analizan la afectación y diseminación ganglionar en el cáncer de esófago se ha observado que los ganglios en pacientes con adenocarcinoma, en contraste con los carcinomas epidermoides, con frecuencia se dirigen hacia el mediastino posterior y la región paracardial, pasando a la curvatura menor gástrica. También, que el porcentaje de las metástasis ganglionares que alcanzan la bifurcación traqueal o el mediastino superior es sólo de un 6% en pacientes sin ganglios regionales positivos.

La reconstrucción esofágica, tras la técnica quirúrgica de resección transhiatal o transtorácica, se suele realizar con una plastia gástrica, siempre que sea posible quirúrgicamente. En caso de no poderse realizar se suele preferir una plastia colónica, normalmente de colon izquierdo, frente a una plastia yeyunal.

Tras la intervención quirúrgica sí se encuentran claras diferencias, en cuanto al manejo, en protocolos bien establecidos en función de la histología tumoral en pacientes con resecciones R0.

Así, en las guías clínicas de oncología americanas el protocolo que se recomienda tras la resección quirúrgica R0 sería:

Si los ganglios son negativos:

- En el adenocarcinoma:
  - Tis (tumor *in situ*): observación.
  - T1 N0: observación.
  - T2 N0: observación frente a quimiorradioterapia (QRT).
  - T3 N0: QRT.
- En el carcinoma de células escamosas:
  - Siempre observación.

Si los ganglios son positivos:

- En el adenocarcinoma:
  - Proximal o medio: observación frente a QRT.
  - Distal o de la unión: QRT.
- En el carcinoma de células escamosas:
  - Siempre observación.

Puntos clave

- La mayoría de los cánceres de esófago se dividen en carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma, cuya prevalencia ha aumentado mucho en los últimos años, sobre todo en los países de occidente.
- Los factores de riesgo del carcinoma epidermoide son el tabaco, el alcohol, las dietas con nitrosaminas, la contaminación por hongos, las verduras encurtidas, el té caliente así como el déficit de vitaminas; mientras que en el adenocarcinoma son el RGE y el esófago de Barrett.
- La frecuencia de la invasión ganglionar linfática en el cáncer esofágico es alta, y se ha visto que es mayor en el carcinoma epidermoide. La diseminación submucosa del tumor, así como su extensión a estructuras vecinas va a condicionar el manejo quirúrgico una vez diagnosticado.
- La esofagectomía con linfadenectomía sigue siendo la técnica quirúrgica de elección en pacientes con carcinoma esofágico, tanto en el adenocarcinoma como en el carcinoma de células escamosas en estadios precoces.
- La supervivencia a los 5 años tras resección R0 y pN0 es de hasta un 72,9% para el adenocarcinoma frente a un 56,8% para el carcinoma epidermoide, independientemente de otros parámetros histológicos, el abordaje quirúrgico (transtorácico o transhiatal) o de la terapia neoadyuvante.

Lecturas recomendadas

- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. Ann Surg 1994;220:364-73.
- De Meester SR. Epidemiology and Biology of Esophageal Cancer. Gastrointest Cancer Res 2009;3(suppl 1):S2-5.
- D. Siersema P. Pathogenesis, diagnosis and therapeutic possibilities of esophageal cancer. Curr Opin Gastroenterology 2007;23:456-61.
- Elizalde JL, Pera Román M. Tumores del Esófago. Cirugía AEC. Manual de Cirugía de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005; p240-249.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. N Engl J Med 2003;349:2241-52.
- Fernandez-Llamazares J, García F, Font A. La cirugía del carcinoma de esófago. Oncol 2004;27:149-53.
- Garaulet González P. ¿Debería redefinirse el papel de la cirugía? Algoritmos diagnósticos terapéuticos en tumores digestivos. Algoritmo terapéutico del cáncer de esófago proximal y medio, 1ª ed. Madrid: MOM, 2009; p. 25-47.
- Goan YG, Chang HC, Hsu HK, Chou YP. An audit of surgical outcomes of esophageal squamous cell carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:536-44.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med 2002;347:1662-6.
- Mimura K, Kono K, Hanawa M et al. Trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity against esophageal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 2005;11:4898-904.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal Cancer. 2009.
- Pera M. Niveles de calidad exigibles en cuanto a tecnología y procedimientos en la cirugía del cáncer de esófago. Cir Esp 2003;74: 256-61.
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type Is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. Ann Surg 2001;234:360–9.
- Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Ann Surg 2000;232:733-42.
- Udegawa H, Akiyama H, Kirk RM. Oesophageal cancer. In: Kirk RM, editor. General surgical operations. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Elsevier; 2006; p. 39-157.

4

Resultados a largo plazo del tratamiento neoadyuvante del cáncer esofágico

L. Rodríguez Lajusticia

DEFINICIONES

- **Tratamiento neoadyuvante o de inducción:** es el administrado antes de cualquier tratamiento quirúrgico, con la finalidad de evaluar la efectividad *in vivo* del tratamiento. La quimioterapia neoadyuvante reduce el grado del estadio tumoral, pudiendo mejorar los resultados de la cirugía y de la radioterapia y en algunas ocasiones la respuesta obtenida al llegar al tratamiento quirúrgico. La quimioterapia administrada a la vez que la radioterapia potencia el efecto local de la radiación, además de actuar de modo sistémico.
- **Tratamiento perioperatorio:** es el tratamiento administrado antes y después de la cirugía.
- **Quimiorradioterapia radical:** tratamiento único con quimioterapia y radioterapia asociada, sin cirugía previa o posterior.
- **Gray (Gy):** es una unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la cantidad de energía realmente absorbida por cualquier tejido o sustancia tras una exposición a la radiación.

INTRODUCCIÓN

Según las guías europeas, la resección quirúrgica es el tratamiento más habitual en los pacientes con cáncer de esófago en estadio inicial y con un estado basal adecuado, con una supervivencia a los 3 años del 20%. En la enfermedad localmente avanzada no es posible la resección completa del tumor hasta en el 30-50% de los casos.

Las limitaciones de la cirugía son fundamentalmente dos: la posibilidad de enfermedad micrometastásica en el momento del diagnóstico y la proximidad a estructuras vitales mediastínicas que dificultan la técnica, de tal modo que sólo entre el 30% y el 60% de los pacientes que inicialmente son candidatos a cirugía tienen tumores resecables.

En un intento por mejorar el pronóstico se han desarrollado diferentes estrategias con tratamientos complementarios, fundamentalmente el tratamiento neoadyuvante, dado que la adyuvancia no ha demostrado un beneficio claro.

En cuanto a la histología, aunque la mayoría de los estudios no distinguen entre los dos tipos, cada vez hay mayor evidencia de que difieren tanto en la patogénesis, la epidemiología, la biología tumoral y el pronóstico, con implicaciones en la elección del tratamiento más adecuado (Fig. 4-1). También la localización del tumor primario afecta al patrón de recurrencia, siendo más frecuente la recidiva locorregional en los tumores de tercio superior y medio, y a distancia en los adenocarcinomas distales.

DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

Tratamiento neoadyuvante

La radioterapia disminuye el tamaño del tumor y mejora los síntomas del paciente, tales como la disfagia; sin embargo, los estudios publicados, casi todos ellos en tumores epidermoides, no han demostrado un beneficio de la radioterapia neoadyuvante a dosis entre 30-60 Gy frente al tratamiento quirúrgico.

La quimioterapia neoadyuvante (fundamentalmente cisplatino y 5-FU) permite valorar la sensibilidad al tratamiento *in vivo* y eliminar las micrometástasis. En varios metaanálisis esta estrategia parece aumentar la supervivencia comparada con

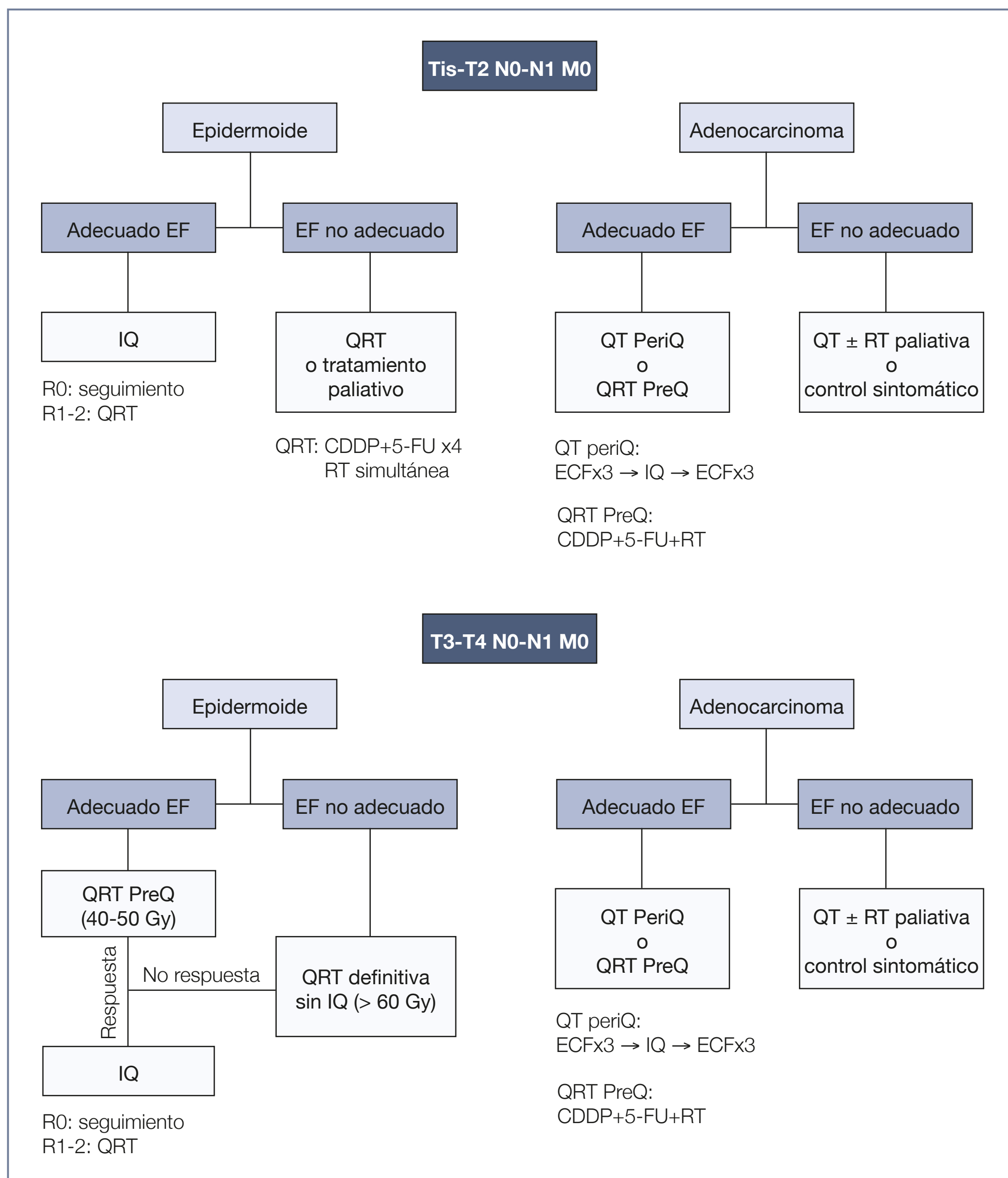


Figura 4-1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico.

5-FU: 5-fluorouracilo; CDDP+5-FU: cisplatino y 5-fluorouracilo; ECF: epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo; EF: estado funcional; IQ: intervención quirúrgica; PeriQ: periquirúrgica; PreQ: prequirúrgica; R0: resección completa o curativa, por extirpación macroscópica y microscópica de la masa tumoral; R1-2: resección incompleta o paliativa, por persistencia de restos microscópicos (R1) o de restos macroscópicos (R2); RT: radioterapia; QRT: quimioterapia y radioterapia simultánea; QT: quimioterapia.

la del tratamiento quirúrgico, pero no de manera estadísticamente significativa, así como tampoco mejora la tasa de resección completa ni de recidiva tumoral.

Debido a estos resultados, se analizó el papel de la terapia combinada previa al tratamiento quirúrgico en el control de la enfermedad local y a distancia, obteniéndose un índice de respuestas del 65-85%. Pero

los datos publicados por los diferentes estudios hacen que haya todavía controversia: existe gran variabilidad entre ellos según los esquemas de tratamiento diseñados, los fármacos empleados y la manera de combinar quimioterapia y radioterapia (en muchos casos con dosis de radiación inferiores a las empleadas actualmente, por miedo a la toxicidad y a la posibilidad de retraso o impedimento del tratamiento quirúrgico). Incluso las técnicas empleadas para la estadificación de la enfermedad no son las mismas, al no incluirse la tomografía computarizada (TC) de modo sistemático para el diagnóstico y planificación del tratamiento quirúrgico. El más reciente de estos estudios es el CALGB 9781, que compara la quimiorradioterapia con cisplatino y 5-FU seguida de cirugía frente a tratamiento quirúrgico, cerrándose por un reclutamiento bajo (56 pacientes de los 474 planeados). A pesar de ello, hubo una tendencia a un aumento de la supervivencia global y libre de enfermedad a favor de la triple terapia.

Ante la gran heterogeneidad de estudios (muchos de ellos retrospectivos y con un escaso número de pacientes o comparados con controles históricos), varios metaanálisis han intentado extraer conclusiones de ellos, comparando fundamentalmente el tratamiento quimiorradioterápico preoperatorio seguido de cirugía frente a tratamiento quirúrgico solo.

Fiorica, en 2003, analizó los datos de 6 ensayos clínicos fase III. Cuatro de los estudios incluían tumores exclusivamente epidermoides, uno exclusivamente adenocarcinomas y otro un 25% epidermoides. Se comparó el tratamiento de quimiorradioterapia neoadyuvante frente a tratamiento quirúrgico solo en tumores con estadios I a III resecables de inicio. En tres de los estudios la quimiorradioterapia se administraba de manera secuencial y en el resto simultánea. En todos ellos el tratamiento preoperatorio aumentaba la supervivencia global individualmente, pero sólo en el de Walsh esa diferencia era estadísticamente significativa. Había una gran variabilidad entre los estudios en la dosis de radioterapia total y diaria, el número de fracciones, el número de ciclos de quimioterapia y los fármacos administrados.

Con un total de 764 pacientes, el tratamiento preoperatorio aumentaba la supervivencia global a los 3 años (*odds ratio* [OR] 0,53; p = 0,003), infraestadificaba el tumor tras el tratamiento quirúrgico (OR 0,43; p = 0,001) y aumentaba también la mortalidad posquirúrgica (OR 2,1; p = 0,01). En el análisis por subgrupos, disminuía la mortalidad en pacientes con adenocarcinoma pero no en pacientes con tumores epidermoides (aunque el número de pacientes con adenocarcinoma incluidos en los estudios era escaso).

Urschel, ese mismo año, publicó un estudio con tres ensayos en pacientes con cáncer de esofago resecable de inicio que no habían sido incluidos en el metaanálisis de Fiorica (1.116 pacientes; sin especificar estadios), sin observar diferencias en la supervivencia global durante el primer (OR 0,79; p = 0,12) y segundo año (OR 0,77; p = 0,1), pero sí en el tercero, con OR 0,66 (p = 0,016).

Por subgrupos, los pacientes que recibían el tratamiento secuencialmente no obtenían beneficio en la supervivencia global (OR 0,82; p = 0,36), a diferencia de los que recibían tratamiento concomitante (OR 0,45 p = 0,005). En los carcinomas epidermoides, no había diferencia en la supervivencia a los 3 años entre las dos estrategias terapéuticas (OR 0,75; p = 0,13), y en el caso de los adenocarcinomas no se pudieron extraer conclusiones dado que sólo había un estudio con este tipo histológico exclusivamente.

Los datos disponibles sólo permitieron calcular la tasa de recurrencia en tres estudios: observando una disminución del porcentaje de recurrencias locales con el tratamiento combinado (OR 0,38; p = 0,0002), pero sin diferencias en el porcentaje de metástasis a distancia y recidivas globales (OR 0,89; p = 0,6 y OR 0,47; p = 0,19, respectivamente).

Los pacientes que recibían quimiorradioterapia de entrada tenían una menor posibilidad de ser intervenidos que los que eran operados inicialmente, pero dentro de los que se les hizo cirugía tras la quimiorradioterapia, el porcentaje de resecciones completas fue mayor y un 21% tuvieron una respuesta completa patológica (OR 0,53; p = 0,007). Esto hace pensar que el tratamiento neoadyuvante podría ser un método para la selección de pacientes candidatos finalmente al tratamiento quirúrgico o no. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que había una tendencia no significativa a una mayor morbilidad operatoria, mayor tasa de fuga anastomótica y a mayores complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con tratamiento combinado.

Gebski incluyó en su metaanálisis ocho ensayos con quimioterapia seguida de tratamiento quirúrgico, diez con quimiorradioterapia neoadyuvante y otro con ambos esquemas, comparados con cirugía sola, en pacientes con carcinoma de esófago resecable T0-T3 N0-N1 (tamaño muestral de 2.933 pacientes).

La quimiorradioterapia conseguía una disminución de la mortalidad (*hazard ratio* [HR] 0,81; p = 0,002; todos los estudios eran positivos), mientras que la quimioterapia sóla no conseguía alcanzar la significación estadística (HR 0,9; p = 0,05; con

estudios positivos y otros que no encontraron diferencias posiblemente por la toxicidad del tratamiento y el consecuente retraso de la cirugía).

En el análisis por subgrupos, los pacientes con adenocarcinoma se beneficiaban tanto de la quimioterapia (HR 0,78; p = 0,014) como de la quimiorradioterapia concomitante (HR 0,75; p = 0,02). No había estudios con quimorradioterpia secuencial para este tipo histológico. En los tumores epidermoides sólo la quimiorradioterapia simultánea mejoraba el pronóstico (HR 0,76; p = 0,04), no la quimioterapia sóla (HR 0,98; p = 0,12) ni el tratamiento secuencial (HR 0,9; p = 0,18).

En la reunión anual de 2010 de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) se presentaron los resultados de dos estudios fase III. En el estudio CROSS, 363 pacientes con carcinoma de esófago y de la unión gastroesofágica (75% adenocarcinomas) fueron aleatorizados a un grupo de tratamiento quirúrgico frente a otro grupo de quimiorradioterapia concomitante con carboplatino y paclitaxel semanal. La tasa de respuestas patológicas completas tras el tratamiento fue del 32%, con una cirugía óptima mayor en el brazo de la neoadyuvancia (92,3% frente a 67%, p > 0,002) y beneficio en la supervivencia global (49 frente a 26 meses; p = 0,008), sin incremento en las complicaciones o en la mortalidad posquirúrgica.

El estudio FFCD 9901 comparaba el tratamiento quirúrgico solo frente a la quimiorradioterapia con cisplatino y 5-FU concomitantes en 195 pacientes con cáncer esofágico en estadios I y II. La neoadyuvancia aumentaba la mortalidad postoperatoria sin beneficio en la supervivencia global.

Hasta la fecha no hay estudios que comparen la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia neoadyuvante frente a la quimiorradioterapia preoperatoria. El estudio POET comparó directamente la quimioterapia (cisplatino, leucovorina y 5-FU) frente a la quimiorradioterapia en pacientes con adenocarcinoma, encontrando una mayor tasa de respuestas patológicas completas en el primero, pero sin diferencias en la supervivencia.

A pesar de estos resultados, la tendencia y las recomendaciones de las guías actuales son:

- En los adenocarcinomas limitados y localmente avanzados, quimiorradioterapia neoadyuvante o quimioterapia perioperatoria.
- En los carcinomas epidermoides en estadios precoces, tratamiento quirúrgico (siempre que su localización no sea cervical).
- En los carcinomas epidermoides localmente avanzados, quimiorradioterapia neoadyuvante.

Tratamiento perioperatorio

En el caso concreto de los adenocarcinomas, el estudio MAGIC demostró beneficios en la supervivencia respecto al tratamiento quirúrgico solo. Quinientos tres pacientes con adenocarcinomas gástricos o de la unión gastroesofágica resecables fueron aleatorizados a un grupo que recibió tres ciclos de quimioterapia con cisplatino, 5-FU y epirubicina antes y después del tratamiento quirúrgico frente a cirugía sola. En el grupo de pacientes tratados con quimioterapia, sólo el 65,6% de los operados recibieron el tratamiento adyuvante (los demás no lo recibieron principalmente debido a la progresión de la enfermedad o a fallecimiento), y de éstos sólo el 75% completó los tres ciclos (es decir, el 41,6% de los pacientes aleatorizados en este brazo recibieron la totalidad del tratamiento). La quimioterapia perioperatoria aumentaba significativamente la tasa de tratamiento quirúrgico curativo (79,3 frente a 70,3%; p = 0,03), la supervivencia libre de progresión (HR 0,66; p = 0,0001) y global (HR 0,75; p = 0,009), sin diferencias en las complicaciones posquirúrgicas, en la mortalidad precoz en los 30 primeros días tras la operación quirúrgica o en el tiempo de estancia hospitalaria tras la intervención.

Con estos resultados, la quimioterapia anterior y posterior a la cirugía se considera una terapia estándar para los adenocarcinomas, pero no para los tumores epidermoides.

Tratamiento radical sin cirugía

Los pacientes con carcinoma de esófago cervical son tratados generalmente con quimiorradioterapia radical en un intento de poder preservar la laringe, pero fuera de este concepto los datos son limitados.

Por el momento no existe un estudio fase III puro que compare tratamiento con quimiorradioterapia radical frente a tratamiento quirúrgico. Entre los ensayos clínicos publicados podemos diferenciar los que mantienen el tratamiento quirúrgico en uno de sus brazos y los que directamente comparan estrategias sin cirugía.

Estudios con cirugía frente a sin cirugía

El estudio FFCD 9102 incluyó 444 pacientes con tumores de esófago torácico resecables (88,8% epidermoides y 11,2% adenocarcinomas). Todos recibieron inicialmente dos ciclos de quimioterapia de inducción con platino y 5-FU, y los 259 que no progresaron después del tratamiento (el 57%, cuando se esperaba poder aleatorizar al 77%)

fueron aleatorizados a un grupo con cirugía frente a quimiorradioterapia radical. El tipo de tratamiento quirúrgico no estaba especificado y los pacientes podían recibir también dos esquemas diferentes de radioterapia: continua o hiperfraccionada. El cumplimiento terapéutico fue mayor en el brazo de la quimiorradioterapia radical (97% frente a 85%; p = 0,001) y la mortalidad más alta en el grupo de la cirugía (1% frente a 9%, p = 0,002) debido fundamentalmente a la elevada incidencia de complicaciones y a la progresión de la enfermedad tumoral tras la intervención quirúrgica. De los pacientes operados, el 75% consiguieron una cirugía radical, con un 23% de respuestas patológicas completas. La supervivencia global del total de pacientes incluidos fue de 16,1 meses (33% a los dos años) y de 18,6 meses en los pacientes aleatorizados (34% a los dos años). La supervivencia global de los pacientes no aleatorizados fue de 11,4 meses.

Por ramas de tratamiento, los pacientes con quimiorradioterapia radical tuvieron una supervivencia global mayor que los operados (19,3 frente a 17,7 meses, 40% frente a 34% a los 2 años, HR 0,88; p = 0,44). La tasa de recaída global y metástasis a distancia fue la misma, pero la locorregional fue superior en los pacientes no intervenidos (43% frente a 33,6%; p = 0,0014).

Por tanto, no se encontró beneficio en la supervivencia con el tratamiento quirúrgico en esta muestra de pacientes, aunque la tasa de recaída local fue menor.

Otro estudio alemán empleó una estrategia diferente: 172 pacientes con carcinoma exclusivamente de tipo epidermoide localmente avanzado (T3 o T4) de tercio medio y superior fueron aleatorizados a recibir quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia y tratamiento quirúrgico frente al mismo esquema sin tratamiento quirúrgico (este segundo brazo recibía una mayor dosis de radioterapia: 40 Gy si se intervenían después y 60 Gy si no se resecaban). La quimioterapia de inducción consistía en tres ciclos de cisplatino, etopósido, 5-FU y leucovorina, y se administraba cisplatino y etopósido en el grupo de quimiorradioterapia. El objetivo era optimizar el tratamiento no quirúrgico aumentando la dosis de radioterapia para mejorar el control local y demostrar una equivalencia entre las dos ramas.

La tasa de respuesta a la quimioterapia de inducción fue del 33,5%, aunque un 17% de los pacientes progresaron al tratamiento. La quimiorradioterapia fue más tóxica que la quimioterapia de inducción, probablemente debido a que no se utilizó 5-FU concomitante, sin embargo no hubo muertes tóxicas con el tratamiento o por haber recibido la quimioterapia previa.

Cinco pacientes aleatorizados inicialmente al brazo sin cirugía tuvieron que ser operados por ausencia de respuesta al tratamiento médico radical, y en el brazo de la cirugía, el 34% de los pacientes no fueron operados (la mayoría por una respuesta importante tras la quimiorradioterapia y otros por progresión de la enfermedad y metástasis distancia).

La tasa de resección completa en pacientes intervenidos fue del 82%, de los cuales un 35% presentaron respuesta completa patológica. La morbilidad posquirúrgica fue muy alta (70%, principalmente por infección y fuga anastomótica). El análisis de la supervivencia no detectó diferencias significativas entre el brazo con y sin cirugía, pero sí se observó una mayor tasa de recaída en la rama sin cirugía. El único factor pronóstico independiente en el análisis multifactorial fue la respuesta a la quimioterapia de inducción (la supervivencia global a los 3 años de los pacientes que respondieron fue mayor del 50%, y en los que no respondieron la superviencia fue de 9 meses en los pacientes con tumores resecados y de 10,7 meses en los pacientes con tumores no resecados). Si a los no respondedores se les operaba consiguiendo resección completa, el pronóstico mejoraba (supervivencia global a los 3 años del 32%). El tamaño muestral no permitió detectar diferencias significativas en la supervivencia global.

Debido al alto porcentaje de pacientes no intervenidos en el brazo de la cirugía, la toxicidad, y el diseño estadístico del estudio, los resultados fueron muy criticados. El tratamiento con quimiorradioterapia previo a la cirugía lograba aumentar el control local a expensas de una mayor mortalidad, pero sin impacto en la supervivencia global.

Estudios sin cirugía

El estudio RTOG 85-01 aleatorizó 123 pacientes con carcinoma epidermoide o adenocarcinoma de esófago resecables (T1-T3 N0-1) a recibir tratamiento quimiorradioterápico con cisplatino y 5-FU frente a radioterapia sola. El control local era bajo y el estudio se cerró prematuramente debido a que en un análisis intermedio se observó que el tratamiento combinado obtenía una mayor supervivencia.

Posteriormente, el estudio INT 0123 comparó el tratamiento radical con cisplatino y 5-FU asociado a dos dosis distintas de radioterapia concomitante: 64,8 Gy y 50,4 Gy. En el análisis de los datos no hubo diferencias estadísticamente significativas en la recaída ni en la supervivencia global, aunque la mortalidad era mucho mayor con una dosis de 64,8 Gy, por lo que se consideró a partir de entonces que la dosis de 50,4 Gy debía ser la estándar para el tratamiento de estos tumores.

En el estudio EST-1282, 135 pacientes con carcinoma epidermoide de esófago en estadio I-II fueron aleatorizados a recibir tratamiento con cisplatino y 5-FU concomitante con radioterapia o sólo radioterapia. Existía la posibilidad en ambos brazos, una vez alcanzados los 40 Gy, de evaluar la enfermedad y plantear tratamiento quirúrgico por decisión médica, siempre que se cumplieran los criterios de resecabilidad. En caso de que el paciente no fuera operado, se incrementaba la dosis de radiacción en 20 Gy más.

La supervivencia global de estos pacientes fue de 11,1 meses, mayor en el brazo de la quimiorradioterapia que en el de radioterapia sola (14,8 frente a 9,2 meses; p = 0,04). Por subgrupos, independientemente del tratamiento recibido, los pacientes en estadio I tuvieron una mayor supervivencia que los pacientes en estadio II (14,8 frente a 9,4 meses; p = 0,01), al igual que los pacientes sin tumores estenosantes y de menos de 5 cm respecto al resto (pero no de manera estadísticamente significativa). La supervivencia global en los pacientes con tumores de los dos tercios superiores fue mayor con el tratamiento combinado, mientras que no hubo diferencias en los pacientes con tumores del tercio inferior.

En cuanto a la posibilidad de tratamiento quirúrgico, de los 54 pacientes valorados se intervinieron 46 enfermos: se consiguió resección completa en el 78% de los pacientes y 19% lograron respuesta completa patológica, la mayoría en el brazo de la quimiorradioterapia.

Estos datos son debidos a la selección no aleatorizada: los pacientes en los que se planteó tratamiento quirúrgico fueron casi todos en estadio I, con un buen estado general y tumores más pequeños y menos estenosantes. Se observó una tendencia no significativa a una mayor supervivencia en los pacientes operados que habían recibido quimiorradioterapia sobre los que recibieron sólo radioterapia, pero no se pueden extraer datos concluyentes del papel de la cirugía en este estudio dado que no se estableció de una manera aleatorizada.

Como conclusión, la quimiorradioterapia fue superior a la radioterapia independientemente de si el paciente fue operado o no. A los 3 años de seguimiento, persistió ese beneficio pero la diferencia fue menor.

Un reciente metaanálisis de la Cochrane incluyó 19 ensayos clínicos que comparaban la quimiorradioterapia radical concomitante o secuencial frente a radioterapia sola en pacientes con tumor resecable. Se objetivó un beneficio en la supervivencia global para los esquemas de tratamiento concomitante (HR 0,73), con una diferencia absoluta del 9% en el primer año y disminuyendo al 4% en el segundo año, mientras que en el tratamiento secuencial la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los mismos resultados se obtuvieron al analizar la supervivencia libre de recidiva local.

Con estos datos podemos concluir que el tratamiento radical sin cirugía estaría indicado en aquellos pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico por enfermedad irresecable o por enfermedades concomitantes previas, desnutrición severa o mal estado general. En este caso, el tratamiento de elección sería el tratamiento concomitante.

Tendencias actuales

A pesar de la eficacia del tratamiento radical con quimiorradioterapia concomitante respecto a la cirugía sola, la recidiva local es frecuente (hasta en un 33% de los pacientes con respuesta patológica completa) y la toxicidad no es despreciable (fístula traqueoesofágica, complicaciones cardiorrespiratorias, etc.).

En un intento por mejorar los resultados y la tolerancia, se están explorando otros fármacos (como carboplatino, irinotecan o paclitaxel) y nuevas técnicas de radioterapia (como la *intensity-modulated radiation therapy* [IMRT]).

Un punto muy interesante es poder identificar factores predictivos (que permitan detectar precozmente la respuesta al tratamiento) y pronósticos. La respuesta patológica completa tras la quimiorradioterapia no es suficiente (incluso en estos pacientes, el sitio de recidiva más frecuente es el campo de la radiación) por lo que se están estudiando otros factores, como los moleculares (*human epidermal growth factor receptor-2* [HER-2], polimorfismos de las enzimas metabolizadoras de los fármacos como el *excision repair cross-complementing 1* [ERCC-1], la dihidropirimidina deshidrogenasa [DPD], la timidilato sintetasa [TS], etc.) o radiológicos (tomografía por emisión de positrones [*positron emission tomography* (PET)] y TC).

Aplicaciones prácticas

En los pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado, el tratamiento con quimiorradioterapia aumenta la tasa de resección completa tumoral, el control local y la supervivencia.

En los adenocarcinomas, tanto la quimioterapia periopoeratoria como la quimiorradioterapia neoadyuvante son opciones válidas.

Actualmente, no hay evidencia suficiente que permita considerar el tratamiento radical sin cirugía como estándar en los pacientes con tumor resecable y buen estado general al diagnóstico, pero puede ser una opción para los pacientes con tumores irresecables, los pacientes inoperables o con tumores de tercio superior esofágico, donde el manejo es diferente al resto de las localizaciones.

Puntos clave

- El tratamiento del carcinoma esofágico debe ser siempre en el contexto de un equipo multidisciplinar. Independientemente del estadio tumoral al diagnóstico, se ha de tener en cuenta la sintomatología del paciente y su situación basal, prestando especial interés a la posible malnutrición, ya que conlleva un aumento de la morbimortalidad no despreciable.
- Es fundamental un diagnóstico adecuado para una mayor precisión en la estadificación, que permitirá definir el tratamiento más adecuado así como detectar precozmente la recaída de la enfermedad durante el seguimiento, y poder de este modo influir en la supervivencia de los pacientes.
- Aunque la mayoría de los estudios no distinguen entre adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, estos dos tipos tumorales difieren en la patogénesis, la epidemiología, el comportamiento tumoral y el pronóstico. Por ello, tanto la histología como la localización tumoral deben ser consideradas a la hora de diseñar el tratamiento del paciente.

Lecturas recomendadas

- Ajani JA, Winter K, Komani R et al. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTO 0113. J Clin Oncol 2008,26:4551-6.
- Bedene L, Michel P, Bouche O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation anlone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160-7.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.
- Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl; abstr 4004).
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007;8:226-34.
- Malthaner RA, Colin S and Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable esophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD001556.
- Mariette C, Seitz JF, Maillard E et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl; abstr 4005).
- Morota M, Gomi K, Kozuka T et al. Late toxicity after definitive concurrent chemorradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:122-8.
- Power DG, Reynolds JV. Localized adenocarcinoma of the esohpagogastric junction – is there a estándar of care? Cancer Treat Rev 2010;36:400-9.
- Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K et al. Cisplatin/irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemorradiotherapy for locorregionally advanced esophageal cancer. Am J Clin Oncol 2010;33:346-52.
- Stahl M, Budach W, Meyerand HJ, Cervantes. ESMO Guidelines Working Group. Esophageal cancer: Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):46-9.
- Stahl M, Stuscke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 2005;23:2310-7.
- Stahl M, Waltz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 2009; 27:851-6.
- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol 2008;26:1086-92.
- Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database of Syst Rev 2006,1:CD002092.

SECCIÓN II

CÁNCER GÁSTRICO

Avances quirúrgicos

Factores pronósticos

Nuevos tratamientos

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más común en el mundo, con diferencias constantes entre Japón y Occidente.

La distribución geográfica del tumor es muy desigual, pudiendo haber diferencias de hasta 20 veces entre las zonas de elevada incidencia y los países con menor incidencia. En nuestro país se estima que la tasa de incidencia es de 15-24 casos por 10.000 habitantes y año, figurando en tercer lugar entre los tumores malignos del tubo digestivo.

En Occidente el 95% de las neoplasias gástricas son adenocarcinomas, el 65% se diagnostican en estadio avanzado, el 85% presentan compromiso linfático y el 65% recurren.

En Japón, a diferencia de lo que ocurre en el resto del mundo, los diagnósticos se hacen en estadios más tempranos, las linfadenectomías son más extensas y con menos mortalidad operatoria, la quimioterapia adyuvante se utiliza de forma más generalizada, y para un mismo estadio los datos de recidiva locorregional y de supervivencia son mejores. Sin embargo, en estos momentos, tanto la extensión de la linfadenectomía como el valor del tratamiento neoadyuvante y adyuvante en el cáncer gástrico operable son temas de intenso debate.

Se sabe que clínica y epidemiológicamente los adenocarcinomas gástricos no son un grupo uniforme, y parece que existe un soporte biológico que sustenta esas diferencias. La inestabilidad genética juega un papel crítico en el desarrollo de los tumores poco diferenciados, que frecuentemente se desarrollan sobre mucosa no metaplásica. Por el contrario, en los tumores de tipo intestinal parece tener un mayor peso el modelo genético supresor y la acumulación progresiva de mutaciones en protooncogenes, como la amplificación de HER-2/*neu*.

Los tumores gástricos pueden clasificarse, según la profundidad de la invasión de la mucosa, en cáncer gástrico precoz o avanzado.

El cáncer gástrico precoz representa en la actualidad en los países occidentales menos del 15% de los tumores gástricos. Se trata de una neoplasia que invade sólo hasta la submucosa, independientemente de la afectación ganglionar, y con una supervivencia a los 5 años superior al 88%. La incidencia de cánceres precoces sincrónicos múltiples oscila entre el 4% y el 11%, y la de los metacrónicos es del 4% acumulativo por año, por lo que en el cáncer gástrico precoz es importante saber cuándo está indicada la búsqueda de tumores sincrónicos y metacrónicos.

La clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) es la más útil para establecer el pronóstico, no obstante, no incluye las posibles localizaciones de las adenopatías, a pesar de que sigue siendo determinante para establecer la extensión de la linfadenectomía y para seleccionar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de los tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes.

La estadificación es multimodal y se basa en la ecografía endoscópica (USE: ultrasonografía endoscópica), en la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*), la PET/TC y la laparoscopia. En general, se recomienda la realización de una radiografía de tórax preoperatoria a todos los pacientes, que se complementará con una TC torácica si existe sospecha de enfermedad intratorácica que pueda alterar el tratamiento. Se debe realizar a todos los pacientes una TC abdominal para la detección de metástasis (estadio M). La USE es superior a la TC para comprobar el estadio T y probablemente para la evaluación de la N, sobre todo al complementarla con la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de los ganglios. A día de hoy, el uso de la USE depende en gran medida de la disponibilidad y de la experiencia de cada centro y parece reservarse para el cáncer gástrico precoz T1 N0 en el que se va a plantear una resección endoscópica o para aquellos pacientes a quienes se les va a ofrecer una terapia neoadyuvante. Cualquier paciente con un estado general aceptable y con una lesión mayor de T1 en la USE, estadio IV y ausencia de confirmación histológica, que vaya a ser sometido a terapia neoadyuvante o vaya a precisar una cirugía paliativa por estar sintomático, requiere la realización de laparotomía.

La cirugía es, hoy por hoy, el único tratamiento eficaz para conseguir la curación del carcinoma gástrico y de la unión esofagogástrica. La gastrectomía con disección ganglionar ha sido considerada por mucho tiempo como el tratamiento de elección para el cáncer gástrico, sin embargo, el desarrollo de la técnica laparoscópica y de la cirugía robótica han supuesto un paso más en la evolución de los procedimientos mínimamente invasivos, lo que repercute en la calidad de vida del paciente. Este nuevo enfoque representa una visión de futuro y requiere un esfuerzo de cambio conceptual del abordaje quirúrgico, y una correcta y eficiente integración entre los procedimientos de imagen de alta resolución y los propiamente quirúrgicos, junto con la tecnología de la robotización.

Si bien la resección quirúrgica exclusiva proporciona índices de curación superiores al 80% para los estadios iniciales del tumor, en los países occidentales el diagnóstico se realiza tardíamente en la mayoría de los casos y únicamente un 20% de los pacientes presentarán supervivencias superiores a 5 años, por ello, la combinación de la cirugía junto con los tratamientos de quimioterapia, radioterapia y/o radioquimioterapia simultáneas es fundamental para lograr mejores resultados. El beneficio en la supervivencia global a los 5 años del 13% con la quimioterapia neoadyuvante y del 20% con la quimioterapia y radioterapia adyuvante ha supuesto un cambio radical en el manejo del cáncer gástrico en los estadios II y III.

La quimioterapia sistémica adyuvante ha sido aceptada como sistemática después de la resección quirúrgica del cáncer gástrico en Japón y en algunas partes de Europa, mientras que en los Estados Unidos la radioquimioterapia ha sido adoptada como estándar en los pacientes con resección R0 (T3+ y N+) o con resección R1 tras la primera laparotomía. El papel de la radioquimioterapia en los pacientes sometidos a resección en el D2 está en discusión y aún no está bien definido en la literatura médica.

En la enfermedad localmente avanzada el manejo debe ser multimodal y hay que diferenciar tres situaciones distintas: pacientes con tumor potencialmente resecable, pacientes con tumor avanzado localmente y resección probablemente incompleta, y pacientes con tumor avanzado irresecable en el momento de la exploración quirúrgica. En el primer grupo, los resultados de la quimioterapia neoadyuvante no muestran un papel claro; la tasa de resecabilidad y de supervivencia son similares, la remisión histológica completa es infrecuente y la respuesta objetiva es difícil de evaluar por la dificultad en la medición de masas tumorales con las pruebas de imagen actuales. En el segundo grupo, el tratamiento neoadyuvante ha demostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global, pero esta diferencia solamente es válida para aquellos pacientes que mostraron buena respuesta a la quimioterapia y con resección completa del tumor posquimioterapia. Por último, en el tercer grupo no se ha confirmado mejoría en su pronóstico, por lo que el concepto de neoadyuvancia es más de rescate, en un intento de facilitar la resecabilidad en un segundo tiempo.

La cirugía radical con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica se recomienda en el cáncer gástrico avanzado sin evidencia de metástasis hepáticas ni nódulos linfáticos a distancia y con enfermedad peritoneal y mesentérica limitada. La dificultad de la citorreducción completa en la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico queda reflejada en el limitado porcentaje de pacientes en quienes se puede realizar (sólo en 44-51% de los pacientes), incluso en manos de equipos muy experimentados.

El patrón de quimiorresistencia que pueden exhibir los carcinomas gástricos es complejo y determina que el 50% de los pacientes no respondan al tratamiento de quimioterapia. Estudios genéticos han mostrado que la pérdida alélica en p53, la inestabilidad de microsatélites, las mutaciones de KRAS y la expresión de la survivina pueden ser útiles como variables predictivas de la quimioterapia. La amplificación del HER-2/*neu*, presente entre el 6% y el 35% de los adenocarcinomas gástricos, constituye un factor pronóstico independiente. El aumento de la supervivencia de los pacientes con tumores que sobreexpresan HER-2/*neu* cuando se agrega trastuzumab a la quimioterapia estándar ha sido uno de los avances farmacológicos más importantes en los últimos años, sobre todo al comprobar que este tratamiento no aumenta la toxicidad ni deteriora la calidad de vida de los pacientes, objetivo primordial en una enfermedad que, a día de hoy, todavía es incurable.

Actualmente se considera el HercepTest válido para la identificación de los tumores gástricos que sobreexpresan HER-2/*neu*, sin embargo, debido a la existencia de discrepancias entre la inmunohistoquímica y la hibridación fluorescente *in situ* (FISH: *fluorescence in situ hybridization*), atribuibles a la inmunorreactividad membranosa basolateral de las células glandulares, es necesario establecer un *score* que permita al observador un diagnóstico correcto.

En las siguientes páginas pretendemos profundizar en los temas expuestos dada la controversia existente y los importantes avances que han surgido en los últimos años:

- La gastrectomía en el cáncer gástrico. Cirugía abierta y laparoscópica.
- Cirugía robótica en oncología: hoy y mañana.
- Estado actual del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal. Citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.
- Factores pronósticos de supervivencia en cáncer gástrico estadios I y II.
- Importancia de la amplificación de HER-2/*neu* en cáncer gástrico.
- Taller práctico de interpretación por inmunohistoquímica de HER-2 en carcinoma gástrico.
- Marcadores moleculares de valor predictivo en la quimioterapia neoadyuvante del cáncer gástrico.
- Búsqueda de tumores sincrónicos y metacrónicos ante un paciente con cáncer gástrico. ¿Cuándo está indicada?
- Calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico avanzado HER-2 positivo en tratamiento con trastuzumab y quimioterapia.

Mauro Javier Oruezábal Moreno

5

La gastrectomía en el cáncer gástrico. Cirugía abierta y laparoscópica

C. Loinaz Segurola y F. J. Ibáñez Aguirre

Definiciones

- **Linfadenectomía D1:** aquella que afecta a los grupos ganglionares perigástricos (1-6), variable según la extensión de la gastrectomía (subtotal o total).
- **Linfadenectomía D2:** D1 + grupos 7 (arteria gástrica izquierda), 8 (arteria hepática común), 9 (tronco celíaco) y 10-11 (arteria esplénica).
- **Linfadenectomía D1 + α:** D1 + grupo 7 en lesiones de cualquier localización y 8a en casos de lesiones del tercio inferior.
- **Linfadenectomía D1 + ß:** D1 + grupos 7, 8a y 9.
- **Resección R1:** enfermedad residual microscópica tras cirugía.
- **Resección R2:** enfermedad residual macroscópica, en ausencia de metástasis a distancia.
- **Laparoscopia diagnóstica:** indicada para la evaluación de la enfermedad peritoneal o hepática de mínimo tamaño no detectable en las pruebas de imagen. Se utiliza como evaluación previa al tratamiento neoadyuvante, con el fin de evitar laparotomías innecesarias. Debe acompañarse de toma de muestras para citología.
- **Gastrectomía laparoscópica:** tanto la resección, como la linfadenectomía y la reconstrucción del tránsito intestinal se realizan dentro del abdomen.
- **Gastrectomía vídeo-asistida:** la gastrectomía y la linfadenectomía son laparoscópicas, y la extracción de la pieza y la reconstrucción del tránsito intestinal se realizan a través de una minilaparotomía. La mayoría de los trabajos publicados se refieren a gastrectomías vídeo-asistidas.

Introducción

El cáncer gástrico es un problema de salud importante, puesto que representa de forma global el cuarto tumor en frecuencia y el segundo como causa de muerte. Se manifiesta y diagnostica tardíamente. La supervivencia a los 5 años es de un 25% aproximadamente en Europa occidental, pero superior al 50% en Japón debido al cribado y al diagnóstico precoz.

El diagnóstico tardío se asocia en gran número de casos a invasión linfática, y ésta es un factor determinante de la supervivencia. La linfadenectomía es por tanto, aunque discutida, un elemento importante del tratamiento quirúrgico, y a su vez el tratamiento quirúrgico es el único con posibilidades reales de curación en el cáncer precoz, hasta la fecha. La realización de la linfadenectomía no está exenta de problemas, por lo que se intenta adecuar a la estadificación y estado clínico-biológico de los pacientes.

El desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva durante los últimos años permite plantear un abordaje de la gastrectomía menos lesivo. Además es una herramienta útil para la evaluación de los pacientes con enfermedad avanzada antes del tratamiento neoadyuvante. En los siguientes puntos intentaremos exponer cuál es en la actualidad el papel de la cirugía abierta y laparoscópica (asistida o pura) en el tratamiento del cáncer gástrico.

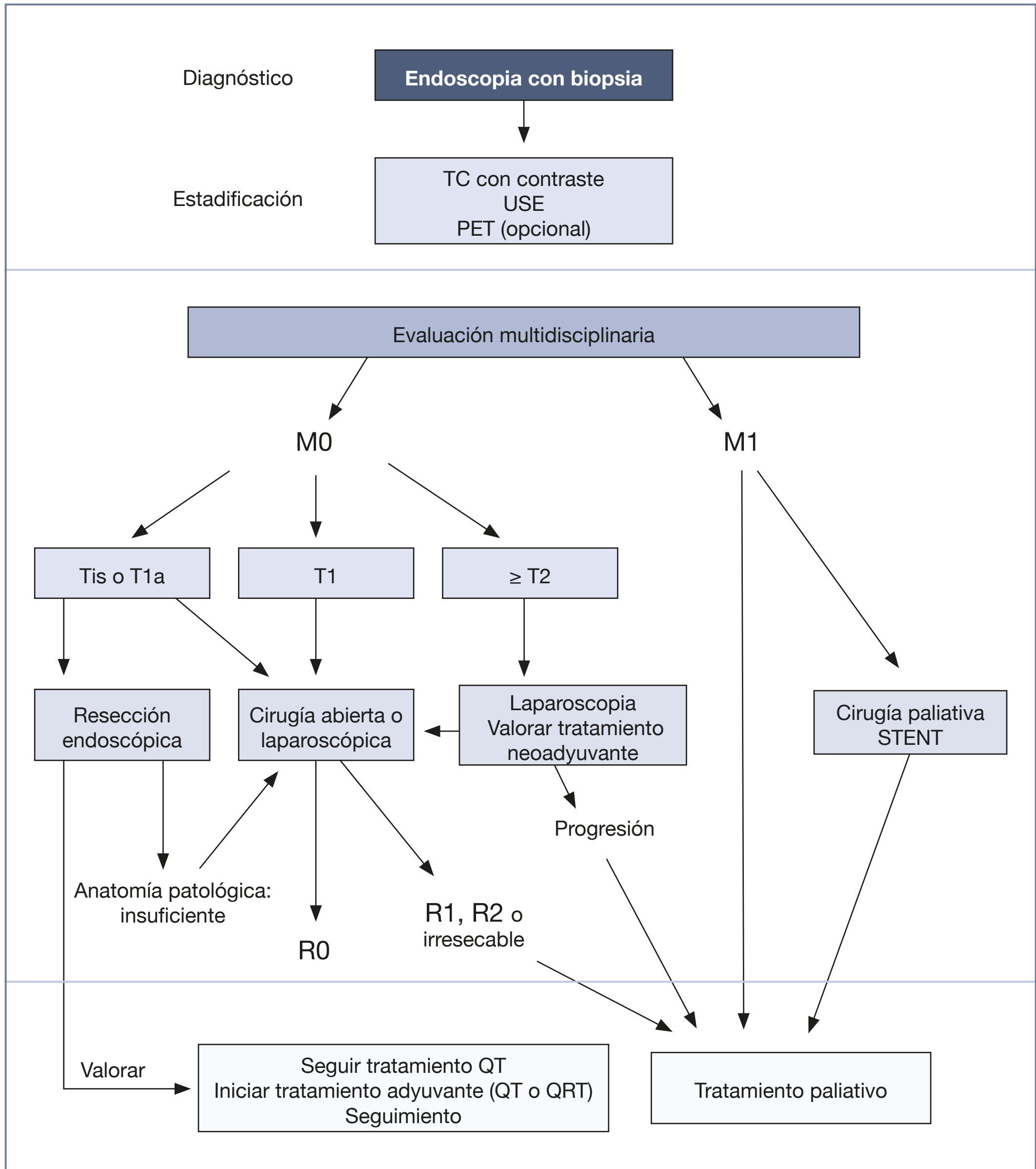


Figura 5-1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del cáncer gástrico.

PET: tomografía por emisión de positrones; QRT: quimiorradioterapia; QT: quimioterapia; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica.

Descripción del algoritmo

Introducción histórica y principios de la cirugía

La primera gastrectomía por cáncer la realizó Billroth hace ya más de un siglo.

El objetivo de la cirugía es obtener una resección completa con márgenes negativos (R0), con al menos 4 cm de distancia desde el tumor al borde de resección, donde sea factible, 3-4 cm en el tipo intestinal de Lauren y 6 cm en el difuso. Ello es posible habitualmente mediante gastrectomía

subtotal (en tumores distales) o total. La extensión de la linfadenectomía asociada es objeto de amplio debate.

El tratamiento de los tumores distales de estómago es habitualmente la gastrectomía subtotal, si bien la indicación de la gastrectomía total en esta situación ha sido frecuentemente utilizada. El resultado oncológico se ha demostrado similar y el número de complicaciones es parecido, aunque superior en algunas series con la gastrectomía total. Además ésta habitualmente se acompaña de una mayor afectación nutricional.

La historia oficial de las resecciones gástricas laparoscópicas comienza en Singapur en 1992, cuando P. Goh realiza la primera resección gástrica distal con una reconstrucción tipo Billroth II. En Bélgica, en Junio de 1993, JS. Azagra realiza la primera gastrectomía total laparoscópica por cáncer gástrico avanzado. Sin embargo, el uso del abordaje laparoscópico en las resecciones gástricas no ha despertado el mismo entusiasmo que en otros procedimientos.

Varias razones han podido influir en la lenta difusión de este abordaje: la necesidad de poseer una experiencia importante en cirugía laparoscópica avanzada, el temor a que el abordaje laparoscópico no pudiera reproducir los requerimientos oncológicos establecidos en la cirugía laparotómica y las dudas sobre la posible diseminación metastásica, presuntamente favorecida por el abordaje laparoscópico, cuestión ésta ya aclarada por lo menos en lo relativo al cáncer de colon.

Estadificación pretratamiento

Tras el diagnóstico con endoscopia y biopsia, hoy en día se realiza la estadificación tumoral mediante tomografía computarizada (TC) y, si es posible, se debe complementar con ultrasonografía endoscópica (USE) o ecoendoscopia (fig. 5-1, parte superior). La estadificación en Occidente se realiza mediante el TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), siendo la última versión la 7ª, publicada en 2010.

En tumores avanzados la laparoscopia de estadificación puede ser útil para evaluar el tumor macroscópicamente, las posibles adenopatías, la afectación de los órganos vecinos, descartar la afectación peritoneal y las metástasis hepáticas de pequeño tamaño y realizar citología mediante lavado peritoneal. Puede evitar alrededor de 20% de laparotomías innecesarias. Además, el tratamiento neoadyuvante en pacientes con citología positiva puede hacer que más del 50% pasen a presentar citología negativa en la revaluación postratamiento, con mejora significativa de la supervivencia.

Sin embargo, el valor de la laparoscopia para la estadificación ganglionar es limitado.

Indicaciones de tratamiento

Los tumores superficiales (Tis [tumor *in situ*] o T1a, afectación hasta la lámina propia o la *muscularis mucosae*) pueden tratarse mediante resección endoscópica, sobre todo si son menores de 2 cm, de tipo intestinal y no se asocian a úlcera. Sin embargo, la escasa experiencia en los centros de nuestro medio, además de la dificultad de una estadificación precisa, hace que la mayoría de estos casos (pocos por la escasa detección precoz de tumores gástricos) sean tratados mediante resección quirúrgica (Fig. 5-1, lado izquierdo). Una alternativa que, en teoría, es menos invasiva que la resección clásica, es la resección laparoscópica con obtención de una cuña de tejido transparietal o con mucosectomía transgástrica.

Los tumores T1b-T3 (tumores que invaden submucosa, muscular propia, subserosa) son subsidiarios de cirugía resectiva mediante gastrectomía subtotal o total (Fig. 5-1, zona central). Los T4 suelen precisar resección en bloque de las estructuras invadidas. La afectación peritoneal, las metástasis a distancia o la enfermedad local avanzada que afecta a vasos mayores, se consideran irresecables. La cirugía paliativa no se debe realizar a menos que sea para resolver síntomas de sangrado u obstrucción (gastrectomía o derivación gastroyeyunal). La obstrucción antropilórica se puede tratar también mediante prótesis instaladas con endoscopia. En muchos centros los tumores a partir de T2 y/o N+ (metástasis ganglionares) que se consideren potencialmente resecables (sin metástasis a distancia) o recuperables para cirugía tras tratamiento neoadyuvante, se someterán a dicho tratamiento.

Esplenectomía

No se debe realizar de forma profiláctica en tumores gástricos proximales. Su uso se asocia a mayor morbimortalidad y a una mejora de la supervivencia estadísticamente no significativa. Se realiza cuando hay invasión directa del órgano o de su hilio.

Linfadenectomía

La linfadenectomía amplia se ha estandarizado en Oriente, con buenos resultados. Sin embargo, los estudios aleatorizados comparativos en Occidente no han demostrado un beneficio terapéutico. No obstante, estos estudios han sido ampliamente

criticados y un gran número de cirujanos obtiene resultados cada vez mejores con la utilización de la linfadenectomía D2, sobre todo sin la asociación de pancreatectomía y/o esplenectomía (en gran parte responsables de los malos resultados de los estudios europeos realizados con anterioridad).

Se recomienda la realización de la cirugía del cáncer gástrico por cirujanos expertos en centros de alto volumen, con extirpación de los ganglios perigástricos y los situados a lo largo de las ramas del tronco celíaco, obteniendo al menos 15 ganglios para estudio.

Gastrectomía laparoscópica

Factibilidad técnica de la gastrectomía oncológica

Aparte de su indiscutible valor en la estadificación, el abordaje laparoscópico puede reemplazar al abordaje abierto en la resección gástrica y en la linfadenectomía. La literatura médica acumulada muestra que cualquier tipo de gastrectomía y linfadenectomía son técnicamente posibles. La magnificación de la imagen que proporcionan los sistemas ópticos laparoscópicos y el efecto microquirúrgico resultante, permiten la realización de linfadenectomías extensas tipo D2, incluso D3, favoreciendo la preservación de la cola pancreática. La utilización de robots puede facilitar algunos gestos técnicos de la disección y sobre todo de las suturas, pero la evidencia acumulada de su uso en esta patología es aún insuficiente para su análisis. No obstante, la mayoría de los aspectos que vamos a tratar son teóricamente superponibles para la laparoscopia y la cirugía robótica.

Indicaciones y selección de pacientes

Por el momento no existe evidencia científica concluyente sobre las ventajas o inconvenientes del abordaje laparoscópico del cáncer gástrico ni, por extensión, en qué subgrupos de pacientes estaría más indicado este abordaje.

Se puede señalar que:

- La exploración y estadificación laparoscópica estarían indicadas en todos los pacientes antes de la realización de una resección gástrica. De forma gráfica, podemos decir que la laparoscopia sería el último paso diagnóstico y el primer gesto terapéutico.
- La resección laparoscópica es factible en tumores T1, T2 y T3 (estos últimos requieren un manejo cuidadoso para prevenir una eventual diseminación de células tumorales) y con cualquier N.
- También se pueden beneficiar del abordaje laparoscópico los pacientes M1 en los que, por obstrucción antropilórica o hemorragia, estuviese indicada una gastrectomía paliativa.

Serían contraindicaciones relativas, en relación con la dificultad técnica añadida y la pericia laparoscópica del equipo quirúrgico:

- Tumores T4.
- Neoplasias de muñón gástrico.
- Pacientes multioperados.

Resultados clínicos a corto plazo y oncológicos a largo plazo

En la actualidad, no disponemos de evidencia científica concluyente sobre los beneficios de la gastrectomía laparoscópica (Nivel de evidencia: II. Grado de recomendación: B). No obstante, podemos señalar que:

- El número de ganglios extirpados durante la linfadenectomía laparoscópica es menor al obtenido por vía abierta, pero en cualquier caso dentro del rango adecuado para una correcta estadificación ganglionar (más de 15 ganglios).
- En lo que respecta a los resultados a corto plazo, el metaanálisis de numerosas series, sobre todo orientales, de gastrectomías distales vídeo-asistidas en cáncer gástrico precoz, muestra que los pacientes operados por este abordaje presentan menor morbilidad (sobre todo en relación con el íleo postoperatorio), menor respuesta inflamatoria (leucocitos, proteína C reactiva [PCR]), menor dolor, menor estancia hospitalaria y una recuperación precoz del tránsito intestinal, a expensas de un mayor tiempo quirúrgico. La mortalidad publicada es casi nula y la morbilidad del 9%. A largo plazo, la calidad de vida de los pacientes gastrectomizados por vía laparoscópica es similar a los laparotomizados.
- En las publicaciones sobre los resultados de la gastrectomía laparoscópica por cáncer gástrico avanzado, de la que existe una menor experiencia, se han comunicado beneficios similares a los encontrados en el cáncer gástrico precoz, con cifras de morbimortalidad equiparables a las de las gastrectomías laparotómicas: mortalidad entre 0-5,8% y morbilidad entre 12,5-31,6%.
- En lo referente a los resultados oncológicos a largo plazo publicados, la supervivencia de los pacientes, tanto con cáncer precoz como avanzado, es similar a la obtenida en las series laparotómicas. Sólo existe un caso publicado de metástasis en orificio de trócar.

Conclusiones sobre el abordaje laparoscópico

- Técnicamente, todo tipo de gastrectomía y de linfadenectomía es factible y reproducible mediante el abordaje laparoscópico, obteniéndose piezas de exéresis con márgenes adecuados y un número

de ganglios comparable al obtenido mediante el abordaje laparotómico.
- Las gastrectomías laparoscópicas asociadas a linfadenectomías extensas en pacientes con cáncer gástrico avanzado son intervenciones importantes, como lo son por vía laparotómica, con una morbimortalidad no desdeñable, ya que muchos de estos pacientes presentan enfermedades concomitantes, desnutrición y alteraciones inmunológicas.
- Con los datos hoy disponibles, los resultados oncológicos a largo plazo obtenidos en las gastrectomías laparoscópicas por cáncer gástrico avanzado son equivalentes a los obtenidos mediante resección laparotómica.
- Son necesarios más estudios prospectivos que confirmen estos resultados y, tal vez, que aquilaten mejor los subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de este abordaje.

Aplicaciones prácticas

Aún hoy en día el diagnóstico del cáncer gástrico es tardío en muchos pacientes y, por tanto, sus posibilidades de tratamiento escasas, pues la quimioterapia actual no es curativa.

Es por ello fundamental la realización de una técnica quirúrgica depurada y eficaz. La indicación de cirugía dependerá, como hemos visto, del estadio de la enfermedad. La fiabilidad diagnóstica pasa por un estudio y una descripción endoscópicos detallados, con biopsias adecuadas. Y la estadificación depende hoy en día de un estudio de la afectación locorregional mediante TC y (si es posible, siempre) ecoendoscopia, y de la posible afectación a distancia también mediante TC (y si es posible PET-TC).

Si la precisión diagnóstica y la experiencia en endoscopia terapéutica lo permiten, se debe intentar el tratamiento mediante escisión local endoscópica de los tumores precoces. Todavía hay pocos hospitales españoles que puedan ofertar este procedimiento con la necesaria experiencia. Como se ha comentado previamente, se pueden efectuar alternativamente procedimientos laparoscópicos de menor entidad (gastrectomía en cuña, resecciones locales, etc.).

Cuando se sospecha que el tumor invade la capa submucosa, la posibilidad de afectación ganglionar crece significativamente. Por tanto se debe realizar linfadenectomía. La experiencia acumulada en las últimas décadas, no sólo en Oriente, sino también en nuestro entorno, aconseja la utilización de procedimientos más radicales que la linfadenectomía D1, a falta de corroboración de la evidencia mediante estudios aleatorizados. Se insiste por ello en que las gastrectomías por cáncer deben ser realizadas por equipos con amplia experiencia. En nuestro país sería muy recomendable que se auditaran y compararan los resultados con el objetivo de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes progresivamente.

La posibilidad de la quimioterapia neoadyuvante y sus esperanzadores resultados han hecho que su uso se vaya difundiendo en los últimos años. Los pacientes con tumores localmente avanzados deberían estudiarse mediante laparoscopia diagnóstica y valorar la posibilidad de tratamiento neoadyuvante. La respuesta a la quimioterapia parece mejorar el pronóstico, e incluso hay pacientes (pocos) que, con citología positiva que se negativiza con el tratamiento neoadyuvante, sobreviven de forma prolongada.

El abordaje laparoscópico o asistido mediante laparoscopia viene a mejorar el perioperatorio de estos pacientes. No son procedimientos aún muy extendidos en nuestro entorno, y las evidencias de sus beneficios no son aún del máximo nivel. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha apuntan a que se pueden beneficiar de estos procedimientos gran parte de los pacientes subsidiarios de cirugía del cáncer gástrico, y que los resultados oncológicos son equiparables siempre que la técnica se haga adecuadamente. Además, es de esperar que los pacientes se beneficien de las ventajas teóricas de cualquier técnica mínimamente invasiva: menor morbilidad, menos dolor, menor estancia hospitalaria, más temprana reincorporación a las actividades habituales y mejores resultados cosméticos.

Puntos clave

- El tratamiento fundamental para la curación del cáncer gástrico sigue siendo la cirugía.
- Las indicaciones de resección deben adecuarse al estadio tumoral, y su extensión debe ser suficiente para intentar asegurar unos márgenes libres de enfermedad adecuados. La linfadenectomía asociada debe asegurar a su vez una estadificación rigurosa y una intención de radicalidad suficiente.
- La cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica, asistida por laparoscopia o robótica) tiene como objetivo conseguir los mismos resultados desde el punto de vista oncológico con una afectación menor del entorno biológico.

Lecturas recomendadas

- Angst E, Hiatt JR, Gloor B, Reber HA, Hines OJ. Laparoscopic surgery for cancer: A systematic review and a way forward. J Am Coll Surg 2010; 211(3):412-23.
- Azagra JS, Goergen M, De Simone P, Ibáñez-Aguirre J. The current role of laparoscopic surgery in the teatment of benign gastroduodenal disease. Eur J Coelio-Surg 1997;3:41-46.
- Azagra JS, Goergen M. Laparoscopic total gastrectomy. Laparoscopic Surgery: The Nineties. Milano: Masson, 1994; p. 289-96.
- Billroth T. Offenes Schreiben an Herrn Dr. L. Wittelshofer. Wien Med Wochenschr 1881;31:161–165.
- D'Ugo DM, Persiani R, Caracciolo F, Ronconi P, Coco C, Picciocchi A. Selection of locally advanced gastric carcinoma by preoperative staging laparoscopy. Surg Endosc 1997;11:1159-62.
- Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, Solinas L, Perissat J, Mahajna A. Laparoscopic and open gastric resections for malignant lesions. A prospective, comparative study. Surg Endosc 2005;19:933-8.
- Goh P, Tekant Y, Kum CK, Isaac J, Shang NS. Totally intra-abdominal laparoscopic Billroth II gastrectomy. Surg Endosc 1992;6:160.
- Hosono S, Arimoto Y, Ohtani H, Kanamiya Y. Meta-analysis of short term outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. World J Gastroenterol 2006;12:7676-83.
- Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal cancer: five-year results of a randomized prospective trial. Ann Surg 2005;241:232-7.
- Ibáñez Aguirre FJ, Azagra Soria JS, Erro Azcárate JM et al. Gastrectomía laparoscópica por adenocarcinoma gástrico. Resultados a largo plazo. Rev Esp Enferm Dig 2006;98:491-500.
- Ibáñez FJ, Azagra JS, Goergen M, Bordas JM, Almendral ML, Erro JM. Laparoscopic surgery of gastric cancer. An Sist Sanit Navar 2005;28(Suppl 3):21-31.
- Kitano S, Kazuhiro Y, Shiraishi N. Laparoscopic surgical resection for early gastric cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:855-61.
- Lee YJ, Ha WS, Park ST, Choi SK, Hong SC. Port-site recurrence after laparoscopy-assisted gastrectomy: report of the first case. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2007;17:455-7.
- Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. Surg Endosc 2008;22:1781-9.
- Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. Ann Surg Oncol 2010;17:3173-80.
- Miura S, Kodera Y, Fujiwara M et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a critical reappraisal from the viewpoint of lymph node retrieval. J Am Coll Surg 2004;198:933-8.
- Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2007;10:29-34.
- NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2010. Gastric Cancer.
- Shenzad K, Mohiuddin K, Nizami S et al. Current status of minimal access surgery for gastric cancer. Surg Oncol 2007;16:85-98.
- Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. Br J Surg 2006; 93:559-63.

6

Cirugía robótica en oncología: hoy y mañana

I. Sánchez Egido y J. Mayol Martínez

DEFINICIONES

- **Cirugía mínimamente invasiva:** conjunto de métodos diagnósticos y terapéuticos que permiten mediante visión directa (endoscópica o con diferentes sistemas de visión), tener acceso al campo quirúrgico, mediante mínimas incisiones (o ahora también a través de orificios naturales), realizando el procedimiento con instrumentos diseñados específicamente para este tipo de abordaje. Ofrece ventajas frente a la cirugía abierta en términos de la infección de la herida quirúrgica, el control del dolor postoperatorio, la estancia hospitalaria y la reincorporación del paciente a su actividad diaria.
- **Cirugía robótica:** cirugía mínimamente invasiva que el cirujano lleva a cabo con la asistencia de la tecnología robótica, sin tener contacto físico directo con el paciente.
- **Cirugía oncológica:** parte de la cirugía que se dedica al diagnóstico y al tratamiento de pacientes con cáncer. No sólo incluye el punto de vista quirúrgico, debe integrar conocimientos sobre la biología y el comportamiento de los tumores así como las alternativas y los tratamientos adyuvantes a la cirugía (por ejemplo, la radioterapia y la quimioterapia).
- **Robot *da Vinci*:** primera tecnología robótica aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para procedimientos quirúrgicos, no exclusivamente endoscópicos, en humanos. Consiste en una consola y el robot propiamente dicho; desde la consola, el cirujano maneja con visión tridimensional de alta definición, los tres o cuatro brazos robóticos mediante los cuales se lleva a cabo la intervención.

Introducción

La cirugía robótica ha sido recientemente introducida (año 2000) y supone un paso más en la evolución de los procedimientos mínimamente invasivos. Este nuevo enfoque representa una visión de futuro y requiere un esfuerzo de cambio conceptual del abordaje quirúrgico, y una correcta y eficiente integración entre los procedimientos de imagen de alta resolución y los propiamente quirúrgicos, junto con la tecnología de la robotización.

La cirugía laparoscópica asistida por el sistema robótico *da Vinci* ha permitido, en el campo de la oncología, llevar a cabo gastrectomías subtotales con linfadenectomía extensa, hemicolectomía derecha y pancreatectomía corporocaudal, etc., con una cirugía mínimamente invasiva, lo que repercute en la calidad de vida del paciente.

Descripción del algoritmo

Antecedentes de la cirugía robótica

Desde que el 12 de septiembre de 1985 Eric Mühe llevara a cabo la primera colecistectomía laparoscópica en el Hospital de Boblinger en Alemania, el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva ha sido más rápido que el de cualquier otro hallazgo en la historia de la cirugía.

En la actualidad el abordaje laparoscópico es el *gold standard* de gran número de patologías de múltiples disciplinas quirúrgicas (urología, cirugía general y del aparato digestivo, ginecología, cirugía cardíaca y cirugía torácica) y han quedado demostradas en la literatura médica sus ventajas frente a la cirugía abierta en términos del dolor postoperatorio, la infección de la herida quirúrgica, la estancia

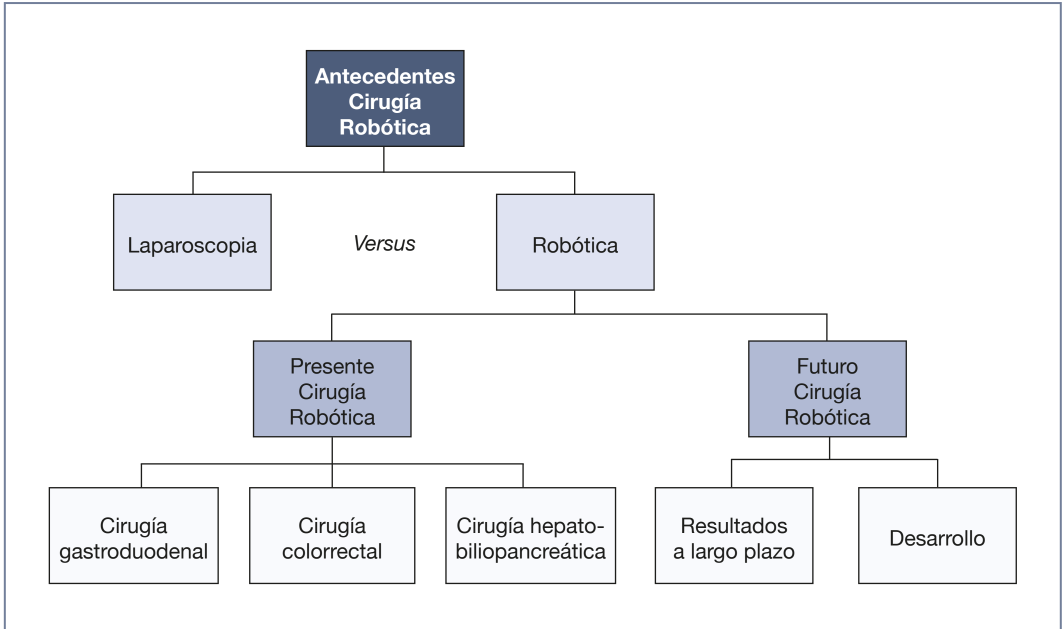


Figura 6-1. Cirugía robótica en oncología: pasado, presente y futuro.

hospitalaria y la reincorporación del paciente a su vida laboral, sin olvidar las ventajas estéticas.

Sin embargo, la visión bidimensional, la falta de tacto, la limitación de los movimientos por las características de los instrumentos y la alteración del *eje mano-vista*, han hecho que determinadas patologías y también, por qué no decirlo, algunos cirujanos hayan quedado fuera del alcance de la cirugía laparoscópica.

La cirugía robótica pretende minimizar las desventajas del abordaje laparoscópico, *potenciando* la *mínima invasión* y mejorando la curva de aprendizaje, sin olvidar que lo hace añadiendo coste y en ocasiones tiempo de ocupación de quirófano, dificultando el acceso simultáneo a hemiabdomen superior e inferior y aún con la falta de retroalimentación táctil.

La tecnología robótica aplicada a la cirugía es de introducción relativamente reciente. La FDA americana aprobó su uso para la cirugía laparoscópica en el año 2000, concretamente el sistema *da Vinci* (*Intuitive Surgical Inc, Sunnyvale, CA*). Entre sus predecesores se encuentran el sistema *Automated Endoscopic System for Optimal Positioning* (AESOP); Computer Motion, Santa Barbara, CA; aprobado para resección transuretral en 1990, el sistema Zeus (*Computer Motion*) o el primer brazo robótico con aplicación quirúrgica, PUMA 56.

Es un error de concepto pensar que es el robot el que realiza la cirugía, pues no se trata más que de un procedimiento teleasistido, en el que es el cirujano el que lleva a cabo la intervención y los resultados de la misma están directamente relacionados con su experiencia (teórica y práctica) y en ningún caso son atribuibles de forma exclusiva al dispositivo robótico. Actualmente, la FDA solo aprueba aquellos procedimientos en los que el cirujano está en el mismo quirófano que el paciente, aunque en el pasado se desarrolló, entre otras motivaciones, para permitir al cirujano realizar intervenciones quirúrgicas estando a miles de kilómetros del paciente, enfocado principalmente a operaciones militares en tiempo de guerra.

Tal y como se entiende la cirugía teleasistida o teledirigida ahora, durante la intervención, el cirujano se encuentra sentado en la consola, en la que trabaja en una postura ergonómica, con mandos que permiten hasta siete grados de libertad, con una visión aumentada y en tres dimensiones del campo quirúrgico, lo que se traduce en mayor comodidad, libertad de movimientos (gracias al *Intuitive Surgical's EndoWrist*), control del temblor y trabajo con mayor velocidad y precisión. También se añade por primera vez la posibilidad de que el cirujano tenga el control de más de dos instrumentos, limitando la necesidad de asistencia en la mesa de operaciones a un único ayudante.

La cirugía laparoscópica asistida por robot *da Vinci*, forma ya parte de la práctica diaria de muchos centros hospitalarios, pero, al igual que cualquier otra técnica o tratamiento novedosos, es necesario probar los resultados a largo plazo antes de que su uso se generalice, lo cual cobra especial relevancia en lo que a cirugía oncológica se refiere. Numerosos estudios se han llevado a cabo para demostrar que la cirugía laparoscópica es al menos tan segura desde el punto de vista oncológico como la cirugía abierta. Pero como podremos comprobar a continuación, es pronto para afirmar con un nivel de evidencia suficiente que la tecnología robótica aporta ventajas a este respecto, pues la mayoría de las publicaciones son series de casos o estudios controlados no aleatorizados, con seguimientos a corto plazo.

Las primeras publicaciones que hablan de la cirugía robótica datan del año 1987, en relación con la cirugía estereotáxica asistida con el sistema PUMA. Y las primeras referencias a la cirugía oncológica con asistencia robótica aparecen también en el ámbito de la neurocirugía, con una serie corta de casos de astrocitomas talámicos en niños.

En la actualidad existen ya revisiones sobre la eficacia y la seguridad de los procedimientos que se llevan a cabo mediante el sistema robótico *da Vinci*, admitiéndose que la evidencia científica disponible es todavía insuficiente y en ocasiones sesgada (publicación de grupos con más experiencia y volumen de lo habitual, falta de enmascaramiento y aleatorización) como para emitir conclusiones definitivas a largo plazo.

Se están realizando estudios controlados aleatorizados comparando el abordaje laparoscópico y robótico en cirugía oncológica, como *Robotic versus Laparoscopic Resection for Rectal Cancer* (ROLARR), que pretende la evaluación de resultados a corto y largo plazo desde el punto de vista técnico, funcional y oncológico en el cáncer de recto (Fig. 6-1).

Presente de la cirugía robótica oncológica

Al margen de las múltiples ventajas técnicas y funcionales del robot *da Vinci*, no se puede olvidar que ha de cumplir los principios curativos de la cirugía oncológica, al menos con resultados comparables a la cirugía abierta.

Cirugía general

Probablemente, sea en este campo y más concretamente en la cirugía colorrectal, donde más patente se haga la dificultad de trabajar en más de un campo a la vez, dada la escasa versatilidad del *da Vinci* en cuanto al cambio de posicionamiento del paciente durante la cirugía. De ahí la importancia de indicar correctamente los procedimientos candidatos a la cirugía robótica. Además el robot carece aún de autonomía en lo que se refiere a dispositivos tipo *Ligasure® (Covidien) o Ultracisión® (Ethicon)*, para coagulación-sellado de estructuras vasculares, lo que obliga a que estos instrumentos sean manejados por el ayudante que se encuentra en el campo quirúrgico.

Cirugía gastroduodenal

En un metaanálisis publicado recientemente por Maeso et al. se incluyeron dos artículos comparando resultados de gastrectomías por cáncer realizadas por ambos abordajes, laparoscópico y robótico. El análisis estadístico no mostró diferencias entre ambos en lo que se refiere a las complicaciones, los ganglios extirpados con la pieza o la pérdida de sangre. La cirugía robótica tuvo una duración mayor en todos los casos, mientras que demostró una estancia hospitalaria menor y una recuperación del tránsito intestinal más temprana. El metaanálisis demostró que los grupos de pacientes a comparar no eran homogéneos (en las variables edad e índice de masa corporal).

Sin embargo, en la revisión realizada por la Agencia Laín Entralgo concluyen que al comparar la gastrectomía robótica con la cirugía abierta, esta última presenta tiempos quirúrgicos más largos, con la misma estancia media, más complicaciones e incluso mortalidad (resultados sin significación estadística).

Cirugía colorrectal

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más diagnosticada en los Estados Unidos (tras el cáncer de próstata y de pulmón) y es uno de los objetivos prioritarios de los programas de cribado de todos los países desarrollados. Según la *American Cancer Society,* en 2010 se han detectado en los Estados Unidos 102.900 nuevos casos de cáncer de colon y 36.670 nuevos casos de cáncer de recto. De ahí la importancia de implementar nuevas tecnologías que faciliten el aumento de la supervivencia de estos pacientes.

En los artículos revisados tanto por la Agencia Laín Entralgo como en el metaanálisis mencionado previamente, se presentan resultados heterogéneos en lo que se refiere a la patología incluida (benigna y maligna), lo cual no invalida los resultados, pero debe ser tenido en cuenta en este análisis.

La cirugía robótica presenta mayor tiempo quirúrgico y coste, sin diferencias en la pérdida de sangre, las complicaciones y la estancia hospitalaria. Parece que el riesgo de conversión a cirugía abierta podría ser menor en este grupo.

Probablemente, los resultados publicados hasta el momento sean lo que hace reticentes a los cirujanos que hacen laparoscopia del colon a la cirugía robótica, pues consideran que se añaden costes y tiempos quirúrgicos aportando beneficios apenas significativos. Una opinión diferente podría suscitar el tratamiento del cáncer de recto, concretamente, la escisión mesorrectal total, que se defiende desde hace años como parte integral de la resección quirúrgica del recto medio-bajo.

Los defensores de la cirugía robótica alegan que la visión tridimensional, la precisión de movimientos y el mejor acceso a la pelvis que proporciona el robot, podría mejorar sustancialmente la disección del mesorrecto, con menos complicaciones locales, tanto funcionales (preservación vasculonerviosa), como oncológicas (recidiva local).

Cirugía hepatobiliopancreática

Cáncer de páncreas

La evidencia sobre cirugía robótica en esta patología es escasa, casi todo lo publicado son series de casos, experiencias personales o descripciones de primer caso realizado. De hecho, en este momento el algoritmo de búsqueda *robot + páncreas* en Medline sólo genera nueve entradas.

La cirugía pancreática parecía estar confinada, hasta hace relativamente poco tiempo, a la cirugía abierta, dada la situación anatómica, la complejidad de la disección y la dificultad para realizar una correcta hemostasia en el campo operatorio, debido a las relaciones vasculares de la glándula. De hecho, la cirugía laparoscópica del páncreas no se ha generalizado a la práctica quirúrgica a niveles ni parecidos al resto de patología digestiva.

Sólo existe a día de hoy un estudio, publicado por Giulianotti en 2003, que compare los resultados de resecciones pancreáticas robóticas (diferentes técnicas) y abiertas. En él el autor concluía que el tiempo quirúrgico seguía siendo superior al utilizar el robot (describe diferencias de hasta 4 horas en la duodenopancreatectomía cefálica), con una estancia media muy similar (entre 12 y 19 días según la resección realizada) y complicaciones y mortalidad comparables. El mismo autor publica en 2010 una serie con todas las cirugías pancreáticas que ha realizado con asistencia robótica entre los años 2000 y 2009. En él coincide con otros autores en que la asistencia robótica permite aunar las ventajas de la cirugía abierta y del abordaje laparoscópico, en lo que respecta a la simplicidad técnica (disección glandular, linfadenectomía y reconstrucción de la vía biliar y del tubo digestivo), los márgenes negativos, las complicaciones postoperatorias y la supervivencia a largo plazo, sin que exista evidencia firme en este último punto.

Cirugía hepática

El abordaje mínimamente invasivo del hígado ha sido posible gracias al desarrollo de dispositivos (y a sus homólogos para la cirugía laparoscópica) que permiten realizar resecciones de parénquima de forma segura y permitiendo una correcta hemostasia (cavitador: aspirador quirúrgico ultrasónico *CUSA*, entre otros).

Aunque no existe documentación específica al respecto, las indicaciones de cirugía hepática robótica pueden considerarse iguales a las que se establecieron para la cirugía laparoscópica: lesión única de menos de 5 cm, de localización periférica, sin relación con elementos vasculares principales (hilio). Las lesiones malignas (primarias o metastásicas) están incluidas en estos criterios siempre que se respeten los principios oncológicos de la cirugía hepática.

Las ventajas técnicas que aporta el robot cobran especial relevancia en este tipo de cirugía, donde el daño vascular potencial podría hacer peligrar la vida del paciente sin dar tiempo a convertir a una cirugía convencional. La posibilidad de utilizar los brazos robóticos para mantener controladas las estructuras vasculares o la capacidad de reparación de daños mediante anastomosis vasculares técnicamente muy complejas desde el punto de vista laparoscópico, hacen que el robot sea, *a priori,* el impulso que necesitaba la cirugía hepática mínimamente invasiva. Gracias a esto y a la generalización de la cirugía robótica de colon y recto, se están desarrollando programas para el tratamiento en un único tiempo de la resección de tumores en dicha localización y de metástasis hepáticas presentes en el momento del diagnóstico (que se calculan entre un 15 y un 20% de los casos, demostrando de momento que el procedimiento es viable desde el punto de vista técnico y que puede ser llevado a cabo con seguridad.

Futuro de la cirugía oncológica robótica

Resultados a largo plazo

Tras casi 10 años de cirugía robótica, esperamos que sea ahora cuando empiecen a publicarse resultados a largo plazo, en lo que a beneficio oncológico se refiere. Hay muchas series, pero apenas existen ensayos aleatorizados, ninguno ciego (lo cual se entiende en el contexto de la intervención que se trata de valorar), y en muchos casos con controles históricos

que pueden sesgar la mejora de los resultados al atribuirlos solamente al cambio de abordaje, sin tener en cuenta el desarrollo global de los cuidados postoperatorios que se ha dado paralelamente en los últimos años. Varias series dan datos sobre igualdad de resección oncológica con igualdad de márgenes negativos entre los casos laparoscópicos y robóticos, pero no hay resultados a largo plazo valorando las recidivas o la supervivencia libre de enfermedad. El ensayo clínico ROLARR, citado anteriormente, pretende realizar una comparación entre la cirugía laparoscópica y robótica, y entre otras variables determinar la importancia de la escisión total del mesorrecto y las implicaciones oncológicas a largo plazo de ambos abordajes. Fuera del ámbito digestivo se han publicado recientemente los resultados a 5 años de las primeras prostatectomías robóticas, donde evalúan lo que denominan recidivas bioquímicas, esto es, elevaciones del antígeno prostático específico (PSA: *prostate specific antigen*) por encima de 0,2 ng/mL a los 5 años de la cirugía, encontrando una supervivencia libre de recidiva bioquímica del 86,6%. Afirman ser la serie con mayor número de casos y con seguimiento más largo, obteniendo resultados comparables a lo publicado en cirugía laparoscópica.

Desarrollo

La curva de aprendizaje, en principio más favorable a la cirugía robótica, debe ser revisada en los diferentes procedimientos, estableciéndose programas específicos de formación que incluyan consolas *tutorizadas*, que permitan la visualización del campo quirúrgico tanto al cirujano experto como al que está en formación, así como la utilización de simuladores de las diferentes intervenciones a las que poder acceder desde la consola.

La propia tecnología robótica tiene campo abierto para mejorar tanto directa:

- robots de menor tamaño, más fácil montaje, incluso dispositivos integrados en quirófanos específicos donde la colocación del robot no sea en el suelo, sino en altura,
- solución de la ausencia de *feed-back,*

como indirectamente:

- integración de imágenes en tiempo real en la consola (resonancia magnética nuclear, endoscopia, etc.) que permitan una mejor localización de la lesión y una mayor precisión en las resecciones oncológicas con márgenes libres,
- permitir la comunicación inmediata desde la consola con expertos (tanto cirujanos como ingenieros) para solucionar incidencias surgidas durante la cirugía,
- potenciar el desarrollo de la cirugía por puerto único, salvando los inconvenientes que tiene la laparoscopia en este campo, mejorando los resultados estéticos respetando los principios funcionales y oncológicos,
- potenciar las relaciones entre la medicina y la ingeniería para facilitar la solución de problemas y promover el desarrollo de nuevas tecnologías.

El problema del coste, difícilmente mejorable, encontrará compensación cuando se generalice el uso de la tecnología robótica y se haga una adecuada selección, tanto del paciente como de la patología, para mejorar la efectividad.

Aplicaciones prácticas

La cirugía robótica está todavía en una fase muy temprana de su evolución. Es necesario más tiempo para demostrar las ventajas teóricas que se le atribuyen en cuanto a resultados oncológicos a largo plazo.

Las ventajas técnicas que ofrece frente a la cirugía laparoscópica son un hecho objetivo (la posición ergonómica, la visión tridimensional, la libertad de movimientos, el control del temblor, el trabajo en espacios limitados de difícil acceso, la mayor velocidad y precisión), que podría mejorar el día a día de muchos cirujanos que no acceden a las técnicas laparoscópicas por las dificultades de manejo o las largas curvas de aprendizaje.

La generalización de la cirugía robótica supondrá más una transición que una ruptura con las técnicas quirúrgicas actuales y permitirá con el tiempo que las virtudes técnicas se traduzcan en beneficio para el paciente.

Puntos clave

- La cirugía robótica ha sido introducida recientemente y supone un paso más en la evolución de los procedimientos mínimamente invasivos.
- La cirugía robótica es un procedimiento laparoscópico teleasistido, en el que es el cirujano el que lleva a cabo la intervención y los resultados de la misma están directamente relacionados con su experiencia (teórica y práctica) y en ningún caso son atribuibles de forma exclusiva al dispositivo robótico.

PUNTOS CLAVE

- Se espera que las ventajas técnicas del robot permitan disecciones más precisas, con menos daños a las estructuras cercanas y que se traduzcan en mejores resultados oncológicos.
- De momento es pronto para hablar en términos de seguridad y fiabilidad de los resultados oncológicos a largo plazo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Baek JH, Pastor C, Pigazzi A. Robotic and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched study. Surg Endosc 2011;25:521-5.
- Baik SH, Kwon HY, Kim JS et al. Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. Ann Surg Oncol 2009;16:1480-7.
- Buell JF, Cherqui D, Geller DA et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. Ann Surg 2008;250:825-30.
- Camberlin C, Senn A, Leys M, et al. Robot-Assisted Surgery: Health Technology Assessment. Health Services Research (HSR). Brussels, Belgium: Belgian Health Care Knowledge Center (KCE); 2009. KCE reports 104C. (D/2009/10.273/09).
- Dulucq JL, Wintringer P, Mahajna A Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for benign and malignant diseases. Surg Endosc 2006;20:1045-50.
- Fernández-Represa JA, Mayol JM, García-Aguilar J. Total mesorectal excision for rectal cancer: the truth lies underneath. World J Surg 2004;28:113-6.
- Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M et al. Robitics in general surgery: personal experience in a large community hospital. Arch Surg 2003; 138(7):777-84.
- Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco F, et al. Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery: single-surgeon experience. Surg Endosc 2010;24:1646-57.
- Maeso S, Reza M, Guerra M, Blasco JA. Effectiveness, Safety and Indications of Da Vinci Surgical System. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. 2009.
- Maeso S, Reza M, Mayol J, Blasco JA, Guerra M, Andradas E, Plana M. Efficacy of the Da Vinci surgical system in abdominal surgery compared with that of laparoscopy: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2010;252:254-62.
- Menon M, Bhandari M, Gupta N et al. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. Eur Urol 2010;58:838-46.
- Patriti A, Ceccarelli G, Bartoli A, Spaziani A, Lapalorcia LM, Casciola L. Laparoscopic and robot-assisted one-stage resection of colorectal cancer with synchronous liver metastases: a pilot study. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009;16:450-7.
- Pigazzi A, Ellenhorn JD, Ballantyne GH, Paz IB. Robotic-assisted laparoscopic low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer. Surg Endosc 2006;20:1521-25.
- Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg 2006;93:921-8.
- Song J, Kang WH, Oh SJ, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Role of robotic gastrectomy using da Vinci system compared with laparoscopic gastrectomy: initial experience of 20 consecutive cases. Surg Endosc 2009;23:1204-11.

7

Estado actual del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal. Citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria

S. González Moreno, O. Alonso Casado, S. Encinas García,
E. E. Rubio González , L. González Bayón y G. Ortega Pérez

Definiciones

- **Cirugía citorreductora:** intervención quirúrgica de máximo esfuerzo con intención curativa destinada a eliminar toda lesión tumoral visible de la cavidad peritoneal de forma completa hasta dejar un residuo exclusivamente microscópico, mediante la combinación de procedimientos de peritonectomía, resecciones viscerales y electroevaporación de implantes tumorales (Fig. 7-1).
- **Cirugía de reducción de masa tumoral *(debulking)*:** intervención quirúrgica con intención paliativa destinada a disminuir el volumen de las lesiones tumorales presentes en la cavidad peritoneal, sin eliminarlas en su totalidad.
- **Índice de cáncer peritoneal o PCI *(peritoneal cancer index)*:** estimación cuantitativa de la carga tumoral presente en la cavidad peritoneal, que integra información tanto del tamaño como de la distribución de las lesiones (Tabla 7-1). Resulta del sumatorio de puntuar entre 1 y 3 cada una de las 13 regiones abdominopélvicas definidas, según el tamaño de las lesiones en ellas presentes (Fig. 7-2). Sus valores pueden variar entre 0 y 39, y tiene valor pronóstico.
- **Quimioterapia intraperitoneal perioperatoria:** administración de una solución de uno o varios fármacos citotóxicos directamente en la cavidad peritoneal durante una intervención quirúrgica (intraoperatoria) y/o en los primeros 4 o 5 días postoperatorios (postoperatoria inmediata). En el primer caso se realiza en condiciones de hipertermia (41-43 °C) y se denomina por consenso internacional HIPEC *(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy;* quimioterapia intraperitoneal hipertérmica); en el segundo caso la administración tiene lugar a temperatura corporal (normotérmica) y se denomina EPIC *(early postoperative intraperitoneal chemotherapy;* quimioterapia intraperitoneal en el postoperatorio precoz).

Introducccción

La carcinomatosis peritoneal constituye una de las formas de diseminación de los tumores malignos que asientan en la cavidad abdominopélvica, entre ellos los del aparato digestivo. Su evolución clínica lleva inexorablemente a una emaciación progresiva con episodios repetidos de obstrucción intestinal, y la quimioterapia sistémica muestra una efectividad muy limitada en estos casos. Aunque en ocasiones lo único que se puede ofrecer es un tratamiento paliativo, algunos pacientes seleccionados pueden beneficiase de un abordaje radical, consistente en cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. Numerosos estudios avalan la eficacia de esta estrategia terapéutica, que ha conseguido resultados en términos de supervivencia a largo plazo desconocidos hasta ahora, incluso en la era de la quimioterapia y agentes biológicos de última generación. Su aplicación clínica está plenamente desarrollada y establecida en centros de referencia en la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal y apendicular (incluido el pseudomixoma peritoneal), mientras que en el cáncer gástrico ésta es mucho más selectiva y preferiblemente dentro de ensayos clínicos. Por tanto, esta opción debe tenerse en cuenta siempre durante la valoración inicial de estos pacientes. Se presenta y discute un algoritmo de actuación ante pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal, centrado en torno a la interacción multidisciplinar (Fig. 7-1).

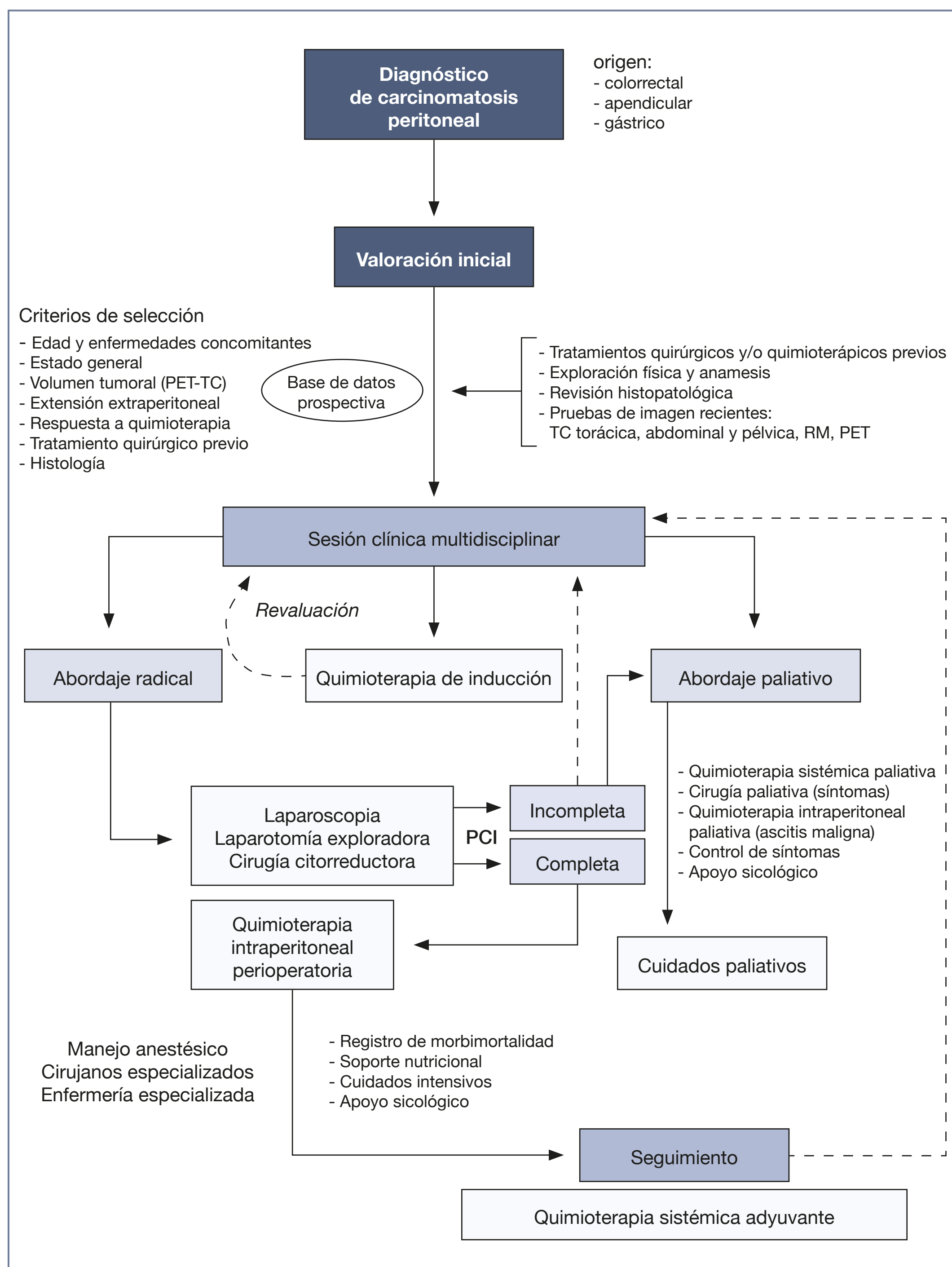


Figura 7-1. Algoritmo de actuación ante pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal.

PCI: índice de cáncer peritoneal; PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

Índice de cáncer peritoneal (PCI)

Regiones		Tamaño lesión	Puntuación tamaño lesión
0	Central	_ _ _ _ _ _ _	LS 0 No hay tumor visible
1	Superior derecha	_ _ _ _ _ _ _	LS 1 Tumor hasta 0,5 cm
2	Epigastrio	_ _ _ _ _ _ _	LS 2 Tumor hasta 5,0 cm
3	Superior izquierda	_ _ _ _ _ _ _	LS 3 Tumor > 5,0 cm
4	Flanco izquierdo	_ _ _ _ _ _ _	
5	Inferior izquierda	_ _ _ _ _ _ _	
6	Pelvis	_ _ _ _ _ _ _	
7	Inferior derecha	_ _ _ _ _ _ _	
8	Flanco derecho	_ _ _ _ _ _ _	
9	Yeyuno proximal	_ _ _ _ _ _ _	
10	Yeyuno distal	_ _ _ _ _ _ _	
11	Íleon proximal	_ _ _ _ _ _ _	
12	Íleon distal	_ _ _ _ _ _ _	

PCI

Figura 7-2. Estimación cuantitativa de la carga tumoral presente en la cavidad peritoneal.

Tabla 7-1. Índice peritoneal de carcinomatosis

Regiones	Estructuras anatómicas comprometidas
0 Central	Incisión quirúrgica previa - epiplón mayor - colon transverso
1 Hipocondrio derecho	Superficie anterior del hígado derecho, peritoneo diafragmático derecho región retrohepática derecha
2 Epigastrio	Grasa epigástrica, lóbulo hepático izquierdo, epiplón menor, ligamento falciforme
3 Hipocondrio izquierdo	Peritoneo diafragmático izquierdo, bazo, cola de páncreas, superficie anterior y posterior del estómago
4 Flanco izquierdo	Colon descendente, parietocólico izquierdo
5 Fosa iliaca izquierda	Colon sigmoide, pared pélvica lateral al sigmoide
6 Pelvis	Ovario, útero y trompas, recto, vejiga, fondo de saco deDouglas
7 Fosa ilíaca derecha	Ciego, apéndice, pared pélvica lateral al ciego
8 Flanco derecho	Colon ascendente, parietocólico derecho
9 Yeyuno proximal	
10 Yeyuno distal	
11 Íleon proximal	
12 Íleon distal	

Descripción del algoritmo

Valoración del paciente con diseminación neoplásica peritoneal de origen gastrointestinal

El diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal puede hacerse en diferentes circunstancias: por el hallazgo de lesiones peritoneales o signos indirectos presentes en las pruebas de imagen (ascitis, rarefacción de la grasa omental o mesentérica, etc.) (Fig. 7-3), sin sospecha previa en el transcurso de una intervención quirúrgica (ya sea para la resección de un tumor primario o por un motivo no relacionado con patología tumoral) o para resolver una obstrucción intestinal. Puede también ser sincrónica o metacrónica respecto al diagnóstico del tumor primario. Por todo ello la valoración inicial del paciente con la carcinomatosis peritoneal puede ocurrir tanto en la consulta del oncólogo médico como del quirúrgico, y en ocasiones en una institución diferente a la que realizó el diagnóstico como consecuencia de una derivación de cuidados motivada por éste.

Evaluación clínica

En todos los casos, la valoración inicial debe comenzar por la *anamnesis*, una *exploración física* completa y una cuidadosa *reconstrucción de la historia clínica de la enfermedad* desde sus inicios. Es de vital importancia conocer la fecha del diagnóstico de la enfermedad tumoral, las intervenciones quirúrgicas previas realizadas, con sus fechas y la descripción de los hallazgos y procedimientos realizados, los tratamientos con quimioterapia administrados con sus fechas de comienzo y fin, regímenes empleados y toxicidad, los tratamientos de radioterapia si hubiera habido, la evolución de los marcadores tumorales, los detalles histopatológicos del tumor (el tipo, la diferenciación, los marcadores predictivos de respuesta; si son aplicables) y la fecha del diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal. Para ello es imprescindible disponer de informes clínicos detallados así como de los informes de anatomía patológica pertinentes. Si el paciente proviene de otra institución es necesario que se realice una valoración del material de biopsia por los patólogos del centro de recepción. Interesa conocer también cómo ha sobrellevado el paciente la enfermedad y sus tratamientos, su actitud ante ésta y su estado funcional actual. Todos estos detalles van a darnos una idea del comportamiento biológico del tumor y de la interacción de la enfermedad y sus tratamientos con el paciente.

Evaluación histológica

Es crucial recalcar que el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal y, por tanto, las actuaciones terapéuticas que de éste se deriven, sólo puede hacerse mediante la *confirmación histológica* (o en su defecto citológica) a través de la biopsia de las lesiones peritoneales. En este sentido, si no se dispone de esta confirmación, a pesar de lo plausible que clínicamente pueda parecer el diagnóstico, ésta debe conseguirse como primer paso. En ocasiones podrá hacerse una punción percutánea dirigida por imagen, pero en otras será inevitable realizar una biopsia más invasiva, ya sea mediante laparoscopia o laparotomía, ya sea como procedimiento diagnóstico exclusivamente o como parte inicial (mediante biopsia intraoperatoria) de una actuación quirúrgica terapéutica.

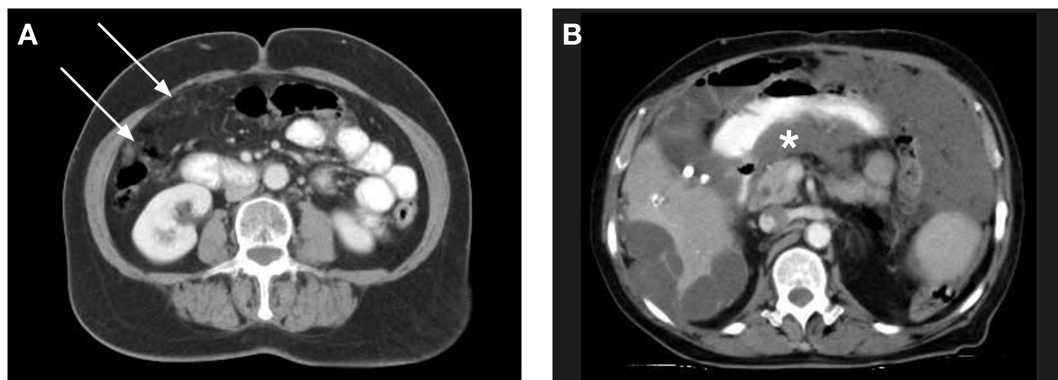


Figura 7-3. Diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal por TC. **(A)** Nodularidad sutil hiperdensa (flechas) sobre epiplón mayor (tumor no mucinoso), altamente sospechosa de carcinomatosis. **(B)** Masas tumorales hipodensas en un caso de carcinomatosis peritoneal mucinosa (epiplón en coraza, *scalloping* perihepático, ocupación subpilórica*).

Evaluación de pruebas de imagen

La valoración de la carcinomatosis peritoneal mediante *pruebas de imagen* cobra especial relevancia más allá del diagnóstico de ésta. En el contexto de un programa de tratamiento donde cabe la posibilidad de plantear una actuación radical, la exclusión de la afectación neoplásica extraabdominal no resecable es necesaria; además el conocimiento del tamaño y la distribución de los implantes peritoneales, y de forma especial la afectación del intestino delgado y su mesenterio, aportan información de indudable valor en la toma de decisiones terapéuticas y la planificación de una posible cirugía. La *tomografía computarizada (TC) multicorte* con contraste oral e intravenoso (y ocasionalmente también rectal) es la prueba de imagen de referencia en esta valoración y la más usada, a pesar de su limitada sensibilidad para la detección de lesiones peritoneales cuando se trata de tamaños menores de 1 cm y tumores no mucinosos. La infraestimación de la afectación peritoneal en estos casos cuando se compara con los hallazgos quirúrgicos es bien conocida, al contrario de lo que ocurre con los tumores productores de moco (Fig. 7-3). La *resonancia magnética* está imponiéndose como valoración complementaria en la carcinomatosis peritoneal por su superior capacidad de contraste de tejidos blandos y por la posibilidad de valoración funcional mediante secuencias de perfusión y difusión, aportando información adicional valiosa. El valor de la tomografía por emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*) y la TC radica en el estudio de extensión extraabdominal, pero no aporta datos válidos respecto a la distribución de los implantes peritoneales, siendo su valor nulo en las carcinomatosis peritoneales mucinosas. La posibilidad de disponer de radiólogos dedicados para la valoración de los casos de carcinomatosis peritoneal, conocedores de los detalles y condicionantes del abordaje quirúrgico de estos pacientes, aumenta significativamente la rentabilidad diagnóstica y la utilidad práctica de estas pruebas de imagen. Todas las pruebas de imagen a valorar deben ser lo más recientes posibles, realizadas no antes de las tres o cuatro semanas previas.

Otras pruebas diagnósticas

Pruebas diagnósticas adicionales como la *endoscopia digestiva alta o baja* pueden ser precisas para determinar el tumor primario causante de la afectación peritoneal o la existencia de recidiva local concomitante en los casos donde éste ya fue resecado. Una analítica completa reciente con *marcadores tumorales* adecuados (antígeno carcinoembrionario o CEA [*Carcinoembryonic antigen*], CA 19.9 y CA 125) no puede faltar.

Evaluación multidisciplinar

Con todos estos datos recogidos, el caso es presentado en una *sesión clínica multidisciplinar* donde deben estar presentes oncólogos quirúrgicos formados en oncología peritoneal, así como oncólogos médicos, radiólogos, patólogos y endoscopistas, todos ellos dedicados de forma preferencial a la oncología digestiva. Es deseable también la participación de especialistas en nutrición y cuidados paliativos. Es en esta sesión donde se realiza la valoración definitiva del caso a la luz de toda la información clínica y diagnóstica aportada. Ésta constituye el elemento central y clave en el algoritmo presentado, y de ella debe salir un plan de actuación consensuado, concreto e individualizado para cada paciente.

Opciones terapéuticas en la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal

La recomendación del grupo multidisciplinar puede ser una de las tres vías terapéuticas siguientes:

Abordaje radical

El paciente es candidato *a priori* a tratamiento quirúrgico con intención curativa mediante cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. La adecuada selección de los pacientes que acceden a esta vía es crucial, pues sólo aquellos en los que se consiga una citorreducción completa (definida en este contexto como ausencia de residuo tumoral macroscópico o residuo menor de 2,5 mm) se beneficiarán de este tratamiento combinado, extremo sólo verificable en el momento de la exploración quirúrgica. Esta vía terapéutica implica generalmente el uso de quimioterapia sistémica postoperatoria adyuvante, si bien su utilidad en este contexto se basa en la inferencia clínica desde la experiencia con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y en estudios retrospectivos valorados con análisis multifactorial. Sin embargo no se recomienda en los casos de carcinomatosis peritoneal secundaria a tumores mucinosos apendiculares de bajo grado (adenomucinosis peritoneal diseminada) por su ineficacia. Una fina colaboración y comunicación entre oncólogos médicos y quirúrgicos expertos en esta área evitará que pacientes que puedan beneficiarse de un abordaje radical pasen a la vía terapéutica paliativa.

Quimioterapia de inducción

El paciente no es candidato de inicio a un abordaje quirúrgico, que resultaría en una citorreducción incompleta, pero por sus características clínicas y la

historia de su enfermedad podría serlo si responde adecuadamente a un tratamiento quimioterápico de inducción. El objetivo es maximizar la probabliidad de conseguir una citorreducción quirúrgica completa. La respuesta debe ser evaluada tras un curso corto de tratamiento (no más de tres ciclos), a la luz de la cual el caso vuelve a ser considerado en la sesión clínica multidisciplinar. La vía de administración de este tratamiento será en general la sistémica, aunque existen experiencias prometedoras en el uso de la quimioterapia intravenosa e intraperitoneal concomitantes en la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico. En general es deseable evitar el abordaje radical en pacientes que muestran progresión durante un tratamiento con quimioterapia de inducción, si bien cada caso debe ser considerado individualmente.

Abordaje paliativo

Tras valoración en la sesión clínica multidisciplinar no existe posibilidad de tratamiento con intención radical y las actuaciones posibles van encaminadas a evitar la progresión de la enfermedad, el control de los síntomas y el apoyo psicológico. El espectro clínico de los pacientes incluidos en esta vía es muy amplio: desde el paciente con buen estado funcional, que siendo candidato inicial a un abordaje radical, éste se considera inviable por los hallazgos de la exploración quirúrgica, hasta el paciente con enfermedad muy avanzada, ascitis y mal estado funcional y nutricional. En esta vía terapéutica caben diferentes actuaciones, siendo la más estándar la administración de quimioterapia sistémica paliativa. En ocasiones puede ser necesaria una paliación quirúrgica de síntomas. Aunque pudiera ser técnicamente factible, una cirugía de reducción de masa tumoral (*debulking*) por sí sola, sin síntomas que paliar, no impacta en la supervivencia de estos pacientes y debe evitarse a toda costa. La eficacia de la quimioterapia intraperitoneal paliativa, destinada a controlar la ascitis maligna debilitante, está bien documentada y su uso puede ser pertinente en estos casos.

Procedimiento de cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria

Una cirugía citorreductora adecuada sólo puede realizarse a través de una laparotomía media amplia que abarca desde el apéndice xifoides esternal al pubis. Cualquier cicatriz de una laparotomía media previa, incluidas las cicatrices de trócares de laparoscopia y del ombligo (si está infiltrado), se resecan incluyendo piel, tejido subcutáneo y plano aponeurótico-muscular implicados. El uso de un separador autostático proporciona una exposición óptima del abdomen y la pelvis.

La exploración inicial requiere con frecuencia una laboriosa lisis de adherencias, que debe ser completa para exponer toda la superficie peritoneal visceral y parietal con todos sus recesos. El primer punto de toma de decisión intraoperatoria llega con la evaluación del volumen de los implantes tumorales y su distribución en el abdomen y la pelvis, que se sintetiza cuantitativamente en el índice de cáncer peritoneal (Fig. 7-2). Sólo si esta evaluación nos permite estimar que el objetivo de una citorreducción completa es factible procederemos con la intervención.

En la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal la extensión de la cirugía viene determinada por las zonas afectas, manteniendo indemnes aquellas zonas que no presentan enfermedad visible. La intervención consiste en una combinación de resecciones viscerales, electroevaporación mediante bisturí eléctrico de implantes y alguno o la totalidad de los seis procedimientos de peritonectomía originalmente descritos por Sugarbaker (Fig. 7-4).

Una vez completada la fase exerética de la cirugía citorreductora se evalúa lo completa que ha resultado y se clasifica (CC0-1-2-3. Tabla 7-1).

El índice de alcance de la citorreducción o *completeness cytoreductive score* (CCS) tiene en consideración el tamaño del nódulo tumoral residual después de la cirugía, y establece que la citorreducción es completa cuando el resto tumoral no es visible (CC0) o es inferior a 2,5 mm (CC1) e incompleta cuando el tumor residual es de 2,5 mm a 2,5 cm (CC2) o superior a 2,5 cm (CC3).

Antes de iniciarse la fase reconstructiva, se administra la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC). Para ello se colocan tres o cuatro drenajes, los bordes de la piel de la laparotomía se suspenden del separador autostático y se colocan sondas termométricas para una monitorización continua de la temperatura intraabdominal. Con las adecuadas medidas de protección, el cirujano manipula continuamente el contenido abdominal para que la exposición de todas superficies peritoneales a la solución citotóxica hipertérmica sea lo más uniforme posible (Fig. 7-5).

La administración de HIPEC precisa el uso de una bomba de perfusión que envía la solución quimioterápica al interior del abdomen y otra que la extrae por los drenajes. Una fuente de calor y un intercambiador de calor incorporado al circuito mantienen el fluido infundido a 44-46 ºC, de modo que el líquido

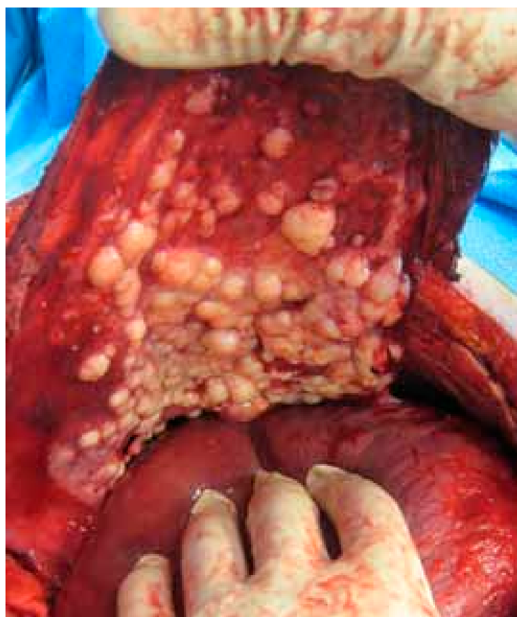


Figura 7-4. Peritonectomía subfrénica derecha. El cirujano tracciona en alto del peritoneo diafragmático derecho, que contiene numerosos implantes tumorales, después de haber sido separado del músculo subyacente. En la parte inferior de la imagen se aprecia la superficie hepática.



Figura 7-5. Administración de HIPEC (técnica abierta "del Coliseo"). El cirujano asegura manualmente la distribución de la solución citotóxica hipertérmica por todos los recesos y el contenido de la cavidad peritoneal a lo largo del procedimiento.

intraperitoneal se mantenga a una temperatura entre 41,5 ºC y 43 ºC. La perfusión puede durar entre 30 y 90 minutos, según los fármacos y protocolos usados.

Al acabar la HIPEC se procede a realizar la reconstrucción del tránsito mediante las anastomosis necesarias, estomas (si se precisan) y finalmente se cierra el abdomen.

La aplicación de la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria inmediata (EPIC) se lleva a cabo entre el primero y el cuarto o quinto días postoperatorios. La solución de quimioterapia se infunde por un catéter de Tenckhoff, se cierran los drenajes y se deja actuar en la cavidad peritoneal durante 23 horas. Después se extrae a través de los drenajes y del catéter de Tenckhoff por gravedad durante una hora y luego se administra la siguiente dosis. La distribución de la solución en la cavidad peritoneal se consigue por gravedad, mediante cambios posturales cada media hora durante las primeras seis horas.

Actualmente la práctica más generalizada es usar únicamente HIPEC a altas dosis (sin EPIC) frente a HIPEC a dosis moderadas seguida de EPIC, sin que esta última estrategia esté fuera de uso. Aunque nunca se ha demostrado la superior eficacia de una estrategia frente a la otra, la EPIC muestra una tendencia a asociarse con una mayor morbilidad, su aplicación requiere un mayor tiempo de enfermería en la planta y supone para el paciente una mayor molestia y un retraso en su recuperación postoperatoria.

Aplicaciones prácticas

Indicaciones actuales de la cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria en carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal. Selección de pacientes

Los *resultados publicados* de la combinación de la cirugía citorreductora completa y la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria en la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, apendicular y gástrico no tienen precedente y sobrepasan ampliamente aquellos comunicados con el uso de la quimioterapia sistémica exclusivamente y/o cirugía paliativa. Aunque sólo se dispone de un ensayo clínico aleatorizado que ha comparado directamente estas dos opciones terapéuticas en carcinomatosis colorrectal, numerosos estudios fase II de casos y controles y revisiones sistemáticas han sido publicados en estas enfermedades. Unas tasas de supervivencia

a los 5 años de entre un 20% (gástrico) y más de un 40% (colorrectal) en unas patologías donde éstas eran anecdóticas, avalan por sí mismas la solvencia de este abordaje locorregional radical combinado (Tabla 7-2). En los tumores mucinosos apendiculares de bajo grado (pseudomixoma peritoneal) la supervivencia a los 20 años de un 70% no se ha conseguido nunca mediante el abordaje tradicional mediante cirugías paliativas iterativas o quimioterapia sistémica. Estos resultados plantean serias cuestiones éticas respecto a la necesidad de más ensayos clínicos aleatorizados para consagrar la introducción de la cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria (CR-QIP) en la práctica clínica habitual. La transición desde la consideración de *tratamiento en investigación* a *tratamiento aceptado para la práctica clínica* es un hecho. Sin duda se necesitan más ensayos, pero orientados a investigar nuevas variaciones sobre la formulación actual del tratamiento combinado que mejoren su eficacia (uso de nuevos fármacos, impacto de la quimioterapia neoadyuvante en la citorreducción y la supervivencia global, parámetros ideales de temperatura, flujo o duración en la HIPEC, etc.).

La CR-QIP está reconocida y tiene *indicación* como tratamiento de elección en pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal secundaria a tumores apendiculares epiteliales (incluyendo pseudomixoma peritoneal) y a adenocarcinoma colorrectal. La carcinomatosis peritoneal por cáncer de recto se comporta de forma más agresiva que la originada en el colon y los resultados de la CR-QIP son significativamente peores. Lo mismo ocurre con los tumores con células en anillo de sello. Sin embargo estos dos factores por sí solos no constituyen una contraindicación absoluta, siempre y cuando se consiga una citorreducción completa. En la carcinomatosis de origen gástrico, por su mayor agresividad, menor número de estudios y resultados más desalentadores, las indicaciones son mucho más restrictivas y se recomienda en lo posible no ofrecer este tratamiento fuera de un ensayo clínico. En España hay un ensayo fase II multicéntrico financiado por el FIS recientemente activado (Hospitales Gregorio Marañon, MD Anderson y de Fuenlabrada, los tres en Madrid) en cuyo seno se pueden tratar estos pacientes. En la actualidad no se contempla tratar mediante esta estrategia la carcinomatosis peritoneal de origen pancreático o hepatobiliar.

Los *factores pronósticos* definidos en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal tratados con cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria son la carga tumoral (PCI), el grado de citorreducción, el órgano de origen, la histología, el comportamiento biológico y la afectación ganglionar regional (en carcinomatosis

Tabla 7-2. Comparación de resultados entre un abordaje radical y otro paliativo en carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal y gástrico

Enfermedad	Resultado	Citorreducción completa + quimioterapia intraperitoneal perioperatoria + quimioterapia sistémica	Quimioterapia sistémica paliativa ± cirugía paliativa	*p*
Carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal	Supervivencia a 5 años	51% (HIPEC oxaliplatino; SIST oxaliplatino o irinotecan)	13 % (HIPEC oxaliplatino; SIST oxaliplatino o irinotecan)	< 0,05
		45% (HIPEC MMC; SIST 5-FU + LV)	< 10 % (HIPEC MMC; SIST 5-FU + LV)	N / A
	Mediana supervivencia (meses)	63 (HIPEC oxaliplatino; SIST oxaliplatino o irinotecan)	23,9 (HIPEC oxaliplatino; SIST oxaliplatino o irinotecan)	< 0,05
		48 (HIPEC MMC; SIST 5-FU + LV)	12,6 (HIPEC MMC; SIST 5-FU + LV)	N / A
Carcinomatosis peritoneal de origen gástrico	Supervivencia a 5 años	23%	< 1 %	N / A
		26%		
	Mediana supervivencia (meses)	15	6	N / A
		20,4		

N / A: no aplicable (datos de significación estadística no disponibles); *p*: probabilidad; LV: ácido folínico o leucovorina; MMC: mitomicina C; SIST: quimioterapia sistémica.

colorrectal y gástrica, no en apendicular mucinosa). De todos estos el grado de citorreducción es sin duda el más importante. En tumores mucinosos apendiculares el PCI no tiene tanto valor pronóstico, siempre y cuando se consiga una citorreducción completa. Si embargo, en la carcinomatosis colorrectal, aún con citorreducción completa, un PCI mayor de 20 supone un factor pronóstico adverso, y en carcinomatosis gástrica esta cifra desciende hasta 12.

La adecuada *selección de pacientes* que pueden beneficiarse y a los que debe ofrecerse este tratamiento es sin duda el punto clave que determina su éxito con una toxicidad asumible, y por tanto la mayor responsabilidad a la que se enfrenta el equipo multidisciplinar. Sabemos que la información clínica y las pruebas de imagen preoperatorias no pueden asegurarnos nunca de forma certera en qué pacientes se conseguirá una citorreducción completa, por lo que los pacientes que seleccionamos serán aquellos a los cuales ofrezcamos una exploración quirúrgica con la intención de realizar una citorreducción, que incialmente creemos factible pero que puede finalmente resultar posible o no.

De una forma general, el candidato ideal es aquel con carcinomatosis peritoneal sin afectación hepática parenquimatosa o extraabdominal, en el cual se estime posible *a priori* conseguir una citorreducción completa (carga tumoral peritoneal baja o moderada) y cuyo estado funcional y fisiológico le permita someterse a una cirugía mayor. A esto debe añadirse la motivación del paciente para someterse a una cirugía agresiva y unas expectativas adecuadas respecto a los posibles resultados y complicaciones.

De forma específica, la edad por sí misma no es una contraindicación si el estado funcional del paciente y sus posibles enfermedades concomitantes le permiten someterse al procedimiento. La afectación hepática limitada, de pequeño tamaño y completamente resecable en el mismo acto quirúrgico de la citorreducción ha dejado igualmente de ser una contraindicación en la carcinomatosis de origen colorrectal. Datos clínicos acerca del comportamiento biológico del proceso tumoral pueden ser de gran ayuda en el proceso de selección, entre ellos la histología y localización del tumor primario (ya comentados), la respuesta mostrada a diferentes líneas de quimioterapia sistémica, el período libre de enfermedad o de progresión o el momento de aparición de la carcinomatosis en relación con el diagnóstico y el tratamiento del tumor primario. El número de intervenciones quirúrgicas abdominales previas motivadas por la enfermedad actual y su extensión limitan de forma importante la factibilidad técnica de conseguir una citorreducción adecuada y, por tanto, tiene repercusión pronóstica y debe considerarse como un factor más en la selección de los pacientes.

Quimioterapia intraperitoneal perioperatoria en carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal: justificación y esquemas de uso frecuente

La quimioterapia intraperitoneal perioperatoria es un componente inseparable del tratamiento combinado expuesto. Su finalidad es erradicar el residuo microscópico o macroscópico de pequeño tamaño (menor de 2,5 mm) que pueda quedar al finalizar el esfuerzo citorreductor. Aparte de su acción citotóxica tumoral *per se*, la hipertermia empleada en la HIPEC favorece la penetración en profundidad de los citostáticos en nódulos tumorales hasta un máximo de 2,5 mm en el caso de los derivados del platino, razón por la cual éste es el límite considerado para la definición de citorreducción completa en este contexto (CC-0 ó CC-1), si bien el objetivo siempre es ausencia de residuo (CC-0).

La ventaja farmacocinética asociada a la administración intraperitoneal de quimioterápicos redunda en una intensificación regional de dosis a la vez que se minimiza su repercusión (toxicidad) sistémica, consiguiéndose una exposición de la superficie peritoneal al fármaco entre 20 y 1000 veces mayor (según el peso molecular del mismo) que cuando éste se administra por vía sistémica. Esto permite el uso de dosis varias veces superiores a las administradas por vía intravenosa. La aplicación perioperatoria asegura una distribución óptima del fármaco en toda la superficie peritoneal antes de la inevitable formación de adherencias que compartimentarán la cavidad peritoneal. La estandarización del volumen del vehículo empleado (habitualmente soluciones isotónicas de bajo peso molecular) en función de la superficie corporal es de gran importancia para evitar una exposición descontrolada al fármaco, que puede causar una toxicidad sistémica inesperada o una falta de eficacia.

En los últimos años se ha dado un salto cualitativo en la administración de la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria mediante la administración concomitante de quimioterapia intravenosa. Esta nueva modalidad se ha denominado *bidireccional*, pues pretende que la quimioterapia llegue a su diana simultáneamente desde el lecho capilar subperitoneal y desde la superficie serosa mesotelial. En la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal el componente intravenoso usado es una combinación de 5-FU y ácido folínico.

El concepto de quimioterapia bidireccional se está usando también fuera del contexto perioperatorio en la quimioterapia neoadyuvante para la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico. Este esquema, seguido de CR-QIP (HIPEC) y quimioterapia sistémica adyuvante constituye el tratamiento objeto del ensayo fase II multicéntrico abierto en Madrid para la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico con tumor primario *in situ*.

Los esquemas quimioterápicos más usados y estudiados para la aplicación como HIPEC en la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal pueden verse en la tabla 7-3. Aunque sería deseable, no existen ensayos aleatorizados que hayan comparado estos esquemas entre sí. Cuando se usa EPIC el fármaco elegido suele ser 5-FU y en el caso de cáncer gástrico puede ser paclitaxel. La elección de uno u otro esquema se basa en la sensibilidad esperada según la histología y el origen de la carcinomatosis y los antecedentes de exposición a quimioterapia sistémica previa. Elias y Quenet han comunicado recientemente que la combinación de oxaliplatino e irinotecan como HIPEC en la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal con citorreducción completa muestra una eficacia similar a la observada con el oxaliplatino en monoterapia (resultados aún no publicados).

Morbimortalidad

La CR-QIP es un procedimiento quirúrgico mayor cuyas complicaciones pueden venir tanto de la agresión quirúrgica como de la toxicidad de la quimioterapia. Los equipos con experiencia están de acuerdo en que el componente quirúrgico aporta la mayor contribución a la morbimortalidad observada, si bien la combinación de complicación quirúrgica y toxicidad medular ósea, sobre todo la neutropenia, puede ser letal. A lo largo de los años se ha aprendido a evitar complicaciones importantes mediante adaptaciones de la estrategia quirúrgica, entre ellas el uso más liberal de estomas digestivos para desfuncionalizar anastomosis, un mejor conocimiento del comportamiento de la quimioterapia intraperitoneal

Tabla 7-3. Esquemas de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria más usados

Autor Ciudad (país)	HIPEC	Duración HIPEC (minutos)	Quimioterapia intravenosa concomitante	EPIC	Indicación
P.H. Sugarbaker Washington, DC (EE.UU.)	Mitomicina C, 15 mg/m^2 Doxorubicina, 15 mg/m^2	90	5-FU, 400 mg/m^2 LV, 20 mg/m^2	5-FU 4 días	Carcinomatosis colorrectal y apendicular
P.H. Sugarbaker Washington, DC (EE.UU.)	Cisplatino, 50 mg/m^2 Doxorubicina, 15 mg/m^2	90	5-FU, 400 mg/m^2 LV, 20 mg/m^2	paclitaxel 4 días	Carcinomatosis por cáncer gástrico
P.H. Sugarbaker Washington, DC (EE.UU.)	Oxaliplatino, 130 mg/m^2	60	5-FU, 400 mg/m^2 LV, 20 mg/m^2	5-FU 4 días	Carcinomatosis colorrectal y apendicular
D. Elias Villejuif (Francia)	Oxaliplatino, 460 mg/m^2	30	5-FU, 400 mg/m^2 LV, 20 mg/m^2	No	Carcinomatosis colorrectal y apendicular
Zoetmulder / Verwaal Amsterdam (Holanda)	Mitomicina C, 35 mg/m^2	90 (50% min 0, 25 % min 30, 25% min 60)	No	No	Carcinomatosis colorrectal y apendicular
M. Deraco Milan (Italia)	Cisplatino, 43 mg/L Doxorubicina,15,25 mg/L	90	No	No	Carcinomatosis por cáncer gástrico
M. Deraco Milan (Italia)	Mitomicina C, 3,3 $mg/m^2/L$ Cisplatino, 25 $mg/m^2/L$	90	No	No	Carcinomatosis colorrectal y apendicular

EPIC: quimioterapia intraperitoneal postoperatoria inmediata; HIPEC: quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica; L: dosis por litro de solución vehículo; LV: ácido folínico o leucovorina.

y su posible toxicidad, y una mejor selección de los pacientes que llegan al quirófano. El impacto de la formación quirúrgica específica y de la experiencia clínica en estos casos sobre la disminución de la morbimortalidad y la capacidad para conseguir citorreducciones completas es un hecho incuestionable que se refleja en una curva aprendizaje. Algunos autores cifran ésta en 130 casos y resultaría ingenuo o peligroso considerarla innecesaria o inexistente.

Indudablemente el manejo fisiológico intraoperatorio por parte de un equipo de anestesiología experto y dedicado, así como los cuidados postoperatorios iniciales por el equipo de cuidados intensivos, con rasgos específicos y diferenciales respecto a los de la cirugía oncológica mayor habitual, hacen de estos especialistas un componente crucial del equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes. El papel del personal de enfermería en los cuidados de estos pacientes es vital, y se refleja en el algoritmo presentado.

Tradicionalmente se ha considerado que la morbilidad de este procedimiento es prohibitiva y que por ello su aplicación clínica no es recomendable. Sin embargo, la realidad es que la morbimortalidad asociada publicada por equipos expertos no es mayor que la de cualquier intervención de cirugía oncológica digestiva mayor, como pueda ser la cirugía del cáncer de páncreas o del cáncer gástrico, estando en torno al 30% de morbilidad grado 3-4 y por debajo del 5% de mortalidad.

Centralización y acreditación

La complejidad de la estrategia terapéutica propuesta, tanto en su ejecución como en su diseño individualizado, la morbimortalidad asociada, la necesidad de contar con equipos multidisciplinares dedicados, cohesionados y con experiencia y su coste hacen obligatorio que estos procedimientos se centralicen en centros de referencia. Por todas estas razones, al igual que otros procedimientos complejos como los trasplantes de órganos, no es eficiente para el sistema sanitario ni necesario que todo hospital terciario cuente con un programa de oncología peritoneal. Por ello, un sistema de acreditación de centros y de planificación de necesidades en este campo, por parte de las autoridades sanitarias centrales acorde con la incidencia real de esta patología, sería deseable. Sistemas públicos de salud tan cercanos en su estructura y filosofía al español como el del Reino Unido o las Comunidades Autónomas españolas como la catalana o la andaluza han adoptado con éxito la designación de centros de referencia, donde deben remitirse los pacientes subsidiarios de un abordaje radical de la carcinomatosis peritoneal.

Las pautas y los condicionantes recomendables para iniciar un programa de carcinomatosis peritoneal con éxito han sido descritos de forma específica en la literatura médica, y empiezan por una voluntad inequívoca del equipo multidisciplinar y de la institución. El Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP), integrado en la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica (SEOQ), agrupa los programas españoles con reconocida experiencia en este campo y asumió entre sus objetivos tutelar las iniciativas que surjan para crear nuevos programas con el fin de amortiguar la curva de aprendizaje y evitar morbilidad innecesaria.

Puntos clave

- La carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal (colorrectal, apendicular, gástrico) puede ser susceptible de tratamiento con intención curativa en pacientes seleccionados, mediante cirugía citorreductora de máximo esfuerzo combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, seguida generalmente de quimioterapia sistémica adyuvante.
- Este tratamiento está plenamente integrado en la práctica clínica, por lo que hoy día no se puede negar a un paciente con esta patología ser valorado por un equipo especializado que determine si es candidato a una vía terapéutica con intención curativa antes de ser encuadrado en una paliativa.
- El alcance de la citorreducción es el factor pronóstico crucial en estos casos, beneficiándose sólo aquellos pacientes en los que se consigue una citorreducción completa (definida como residuo tumoral entre 0 y 2,5 mm, siendo siempre el objetivo inicial a perseguir la ausencia completa de tumor).
- La selección adecuada de los pacientes que pueden ser considerados candidatos para esta estrategia terapéutica por parte de equipos multidisciplinares cohesionados y su ejecución por oncólogos quirúrgicos con formación específica y amplia experiencia en este procedimiento, son claves para conseguir los mejores resultados con la menor morbimortalidad posible.

Puntos clave

- La morbimortalidad asociada al procedimiento en manos expertas no es superior a la observada en otros procedimientos quirúrgicos mayores habituales en cirugía oncológica digestiva, estando descrita una empinada curva de aprendizaje.
- La complejidad y los rasgos específicos diferenciales inherentes a esta terapia requieren una centralización de la atención de estos pacientes en instituciones de referencia acreditadas.

Lecturas recomendadas

- Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. Ann Surg 2009;249:900-7.
- Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2007;14:509-14.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol 2010;28:63-8.
- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. J Clin Oncol 2009;27:681-5.
- Glehen O, Gilly FN, Arvieux C et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2010;17:2370-7.
- Glehen O, Gilly FN, Boutitie F et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1290 patients. Cancer 2010; 116:5608-18.
- Global Perspectives on Cytoreductive Surgery & Intraperitoneal Chemotherapy in Peritoneal Carcinomatosis. 7th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy. Uppsala (Suecia), 8-10 Sep 2010.
- González Bayón L, Sugarbaker PH, González Moreno S, Vazquez Vde L, Alves S, Moran BJ. Initiation of a program in peritoneal surface malignancy. Surg Oncol Clin N Am 2003;12:741-53.
- González-Moreno S, González Bayón L, Ortega-Pérez G, González-Hernando C. Imaging of peritoneal carcinomatosis. Cancer J 2009;15:184-9.
- González-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Postoperative disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. J Surg Oncol 2008;98:237-41.
- González-Moreno S, Ortega-Pérez G, González Bayón L. Indications and patient selection for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. J Surg Oncol 2009;100:287-92.
- González-Moreno S. Surgical management of peritoneal carcinomatosis: from clinical research to standard of care. Clin Transl Oncol 2006;8:545-6.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1007-16.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al. Peritoneal carcinomatosis fron non-gynecologic malignancies:results of the EVOCAPE multicentric prospective study. Cancer 2000;88:358-63.
- Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. Br J Surg 2007;94:1408-14.
- Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? Lancet Oncol 2006;7:69-76.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg 1995;221:29-42.
- Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. J Surg Oncol. 2009;100:331-4.
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2426-32.
- Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K et al. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. Surg Oncol Clin N Am 2003;12:635-48.

8 Factores pronósticos de supervivencia en cáncer gástrico estadios I y II

V. Matallana Royo, M. Calvo Moya y B. Botella Mateu

Definiciones

- **Metaplasia intestinal:** sustitución del epitelio gástrico por epitelio muy diferenciado similar al del intestino delgado normal.
- **Displasia:** lesión precancerosa de la mucosa intestinal, caracterizada por atipias celulares, anomalías de la multiplicación y diferenciación celular y modificaciones de la organización con una disposición anormal de las criptas y de las glándulas. Se clasifica como displasia leve, moderada o grave.
- **Cáncer gástrico temprano:** aquel que no invade más allá de la submucosa gástrica, con independencia de la afectación linfática.
- **Linfadenectomía ampliada o linfadenectomía D2:** extirpación quirúrgica de ganglios linfáticos del tronco celíaco, del ligamento hepatoduodenal y de los ganglios linfáticos epigástricos.

Introducción

El cáncer gástrico es una causa importante de mortalidad cuya incidencia está en descenso en las últimas décadas. Desde que se conocen los factores de riesgo ambientales y dietéticos se han puesto medidas encaminadas a evitar la enfermedad. Se ha demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* está íntimamente relacionada con la patogenia del cáncer gástrico, y que la inflamación secundaria y la activación de la proliferación celular llevan al desarrollo secuencial de las lesiones premalignas: la gastritis crónica activa, la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal, la displasia y finalmente el carcinoma. El conocimiento de la patogenia molecular del cáncer gástrico va a permitir identificar pacientes con alteraciones genéticas involucradas en el desarrollo del cáncer, de tal forma que se pueda hacer un diagnóstico precoz e incluso, en un futuro, un tratamiento biológico en busca de subsanar dichas alteraciones y así evitar la progresión tumoral. Los estadios I y II del cáncer gástrico tienen mejor pronóstico y una elevada supervivencia a los cinco años. Es importante detectar los factores pronósticos involucrados en estos estadios iniciales para poder seleccionar los pacientes candidatos a tratamiento endoscópico o quirúrgico y mejorar así el pronóstico a largo plazo, evitando las recidivas tumorales u otras complicaciones.

Descripción del algoritmo

Patogenia molecular del cáncer gástrico

El adenocarcinoma gástrico ha sido una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo, sin embargo, en las últimas décadas están disminuyendo las tasas de incidencia en muchos países industrializados. Geográficamente destaca la alta incidencia en Oriente, siendo menos frecuente en América del Norte, Australia, Europa occidental y África. En nuestro medio, la edad media del diagnóstico es de 70 años y es más frecuente en varones.

El adenocarcinoma gástrico se divide en dos subtipos: la *forma intestinal* y la *forma difusa*. En la *forma difusa*, el adenocarcinoma está pobremente diferenciado y carece de estructura glandular, suele aparecer en edades más tempranas, tiene la misma incidencia en todo el mundo y se asocia a un peor pronóstico. En la *forma intestinal* existen estructuras tubulares que imitan a las glándulas intestinales, está más relacionado con los factores ambientales y dietéticos, suele ser esporádico y es más frecuente en Oriente.

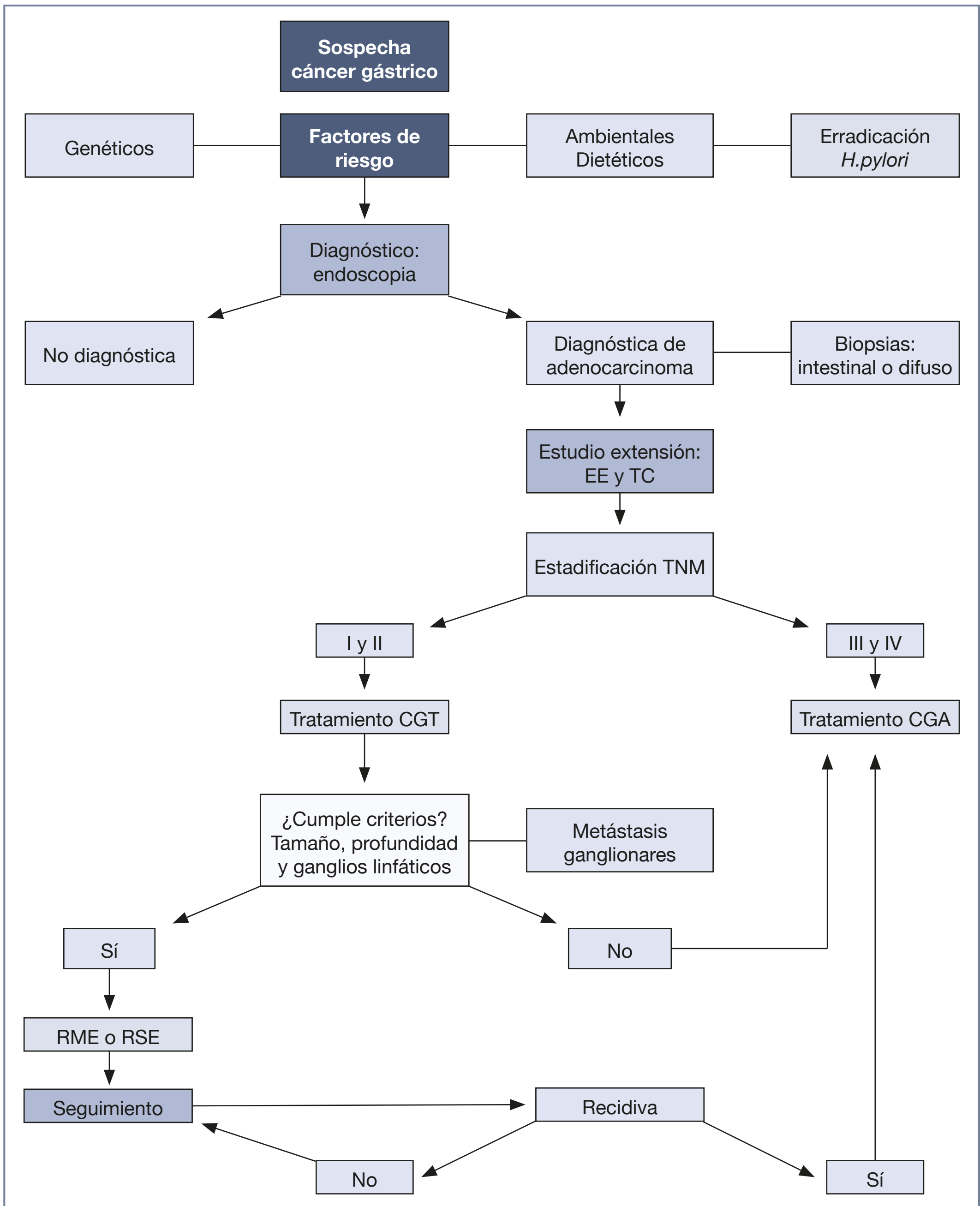


Figura 8-1. Algoritmo diagnostico-terapéutico del cáncer gástrico temprano: Ante la sospecha de cáncer gástrico se deben definir los factores de riesgo, y hacer el diagnóstico endoscópico, posteriormente con las técnicas de imagen se podrá estadificar y hacer el estudio de extensión que permita diferenciar el cáncer gástrico temprano del avanzado. En el caso de los estadios I y II, si cumple criterios de buen pronóstico se podrá hacer un tratamiento endoscópico y un seguimiento posterior, si no los cumple o hay recidiva tras la resección endoscópica, deberá tratarse como cáncer gástrico avanzado.

CGA: cáncer gástrico avanzado; CGT: cáncer gástrico temprano; EE: ecoendoscopia; RME: resección mucosa endoscópica; RSE: resección submucosa endoscópica; TC: tomografía computarizada.

La forma intestinal se relaciona con la infección de la mucosa gástrica por *H. pylori*, que está íntimamente involucrado en el proceso secuencial de las lesiones precancerosas que se suceden antes de la aparición del adenocarcinoma. Estas lesiones son: la gastritis crónica activa, la gastritis crónica atrófica, la metaplasia intestinal, la displasia de bajo o alto grado y finalmente el carcinoma. Parece ser que todos los pasos previos a la displasia de alto grado son reversibles, aunque últimamente este tema está en discusión (Fig. 8-2). A diferencia del cáncer de colon, la caracterización de la afectación genética en el cáncer gástrico es más difícil. Se han identificado distintas alteraciones genéticas en relación con la patogenia y en algunos casos incluso se sabe qué papel juegan en la secuencia temporal de los cambios preneoplásicos. Algunas de éstas se asocian a la infección por *H. pylori*, mientras que en otros casos la relación con éste no ha sido claramente establecida. Las alteraciones moleculares que se asocian con más frecuencia en la forma intestinal son las siguientes:

- Aproximadamente el 50% tienen alteraciones en genes de supresión tumoral, incluyendo el p53, el p73, el gen APC (*adenomatous poliposis coli*), el TFF (*trefoil factor family*), el DCC (*deleted in colorectal cancer*) y el FHIT (*fragile histidine triad protein*).

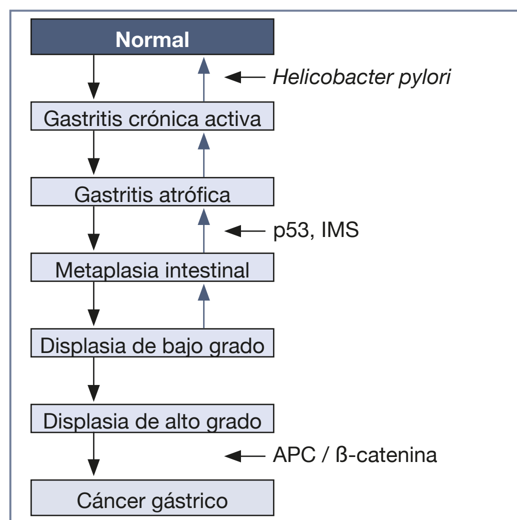


Figura 8-2. Patogenia del cáncer gástrico. El *Helicobacter pylori* se involucra en la fase inicial del proceso y en las alteraciones moleculares de las fases más avanzadas. Las flechas azules indican posible reversibilidad. Sleisenger et al. Sleisenger & Fordtran´s Gastrointestinal and Livere Disease. 7th ed. Philadelphia; Panamericana; 2004.

- La pérdida de heterocigosidad de genes supresores es el hallazgo más frecuente. El gen supresor p53 puede aparecer mutado en la metaplasia intestinal, en la displasia y en el cáncer gástrico. La pérdida del p53 no se asocia a peor pronóstico, pero se sabe que es importante en la patogenia inicial del cáncer gástrico (Fig. 8-2).
- La mutación del gen APC que aparece en la poliposis adenomatosa familiar, también se observa en un tercio de los pacientes con cáncer gástrico tipo intestinal. La pérdida de heterocigosidad del gen APC se ha identificado en el cáncer gástrico pero no en la displasia gástrica, este hecho sugiere que la supresión del APC está involucrada en un estadio tardío de la patogénesis (Fig.8-2). El producto del gen APC produce la inactivación de la β-catenina. La mutación de la β-catenina en sí o del gen APC, lleva a una alteración en la regulación de la β-catenina con acumulación intracitoplasmática, traslocación nuclear y activación de la transcripción de una vía de señalización que estimula la proliferación, la angiogénesis, la invasión tumoral y la metastatización.
- La pérdida de heterocigosidad del gen DCC y la expresión disminuida de dicho gen se correlacionan con mayor incidencia de metástasis hepáticas.
- Los genes reguladores de la entrada en el ciclo celular también se han asociado a la patogenia del cáncer gástrico. En particular el p16 y el p27, que inhiben la entrada en el ciclo celular, tienen una expresión significativamente menor en casi la mitad de los tumores gástricos. La ausencia del p27 se asocia con un peor pronóstico.
- También se ha visto relación entre la sobreexpresión de determinados factores de crecimiento y el cáncer gástrico. Es el caso del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*), un factor angiogénico que interviene en la neovascularización, que se encuentra aumentado en los tumores gástricos y se relaciona con un riesgo elevado de metástasis ganglionares y hepáticas. Por lo tanto, el gen del VEGF podría tener un papel en el desarrollo del cáncer gástrico avanzado. Los niveles séricos elevados de VEGF se han relacionado con un peor pronóstico. Recientemente se han publicado otros estudios que no confirman esta hipótesis sino que, al contrario, han encontrado que el VEGF se expresa principalmente en tumores sin invasión de la mucosa, y de acuerdo con estos hallazgos proponen como una perspectiva de futuro para el tratamiento de tumores gástricos precoces el uso de tratamientos biológicos contra estos factores de crecimiento.

- Otra alteración genética que se ha relacionado con un peor pronóstico y una disminución de la supervivencia es la amplificación del gen c-met. Este gen pertenece a la familia de los receptores de factores de crecimiento dependientes de la tirosincinasa. La sobreexpresión este gen se correlaciona con una invasión más profunda del tumor y un mayor índice de metástasis ganglionares.
- La sobreexpresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) también tiene un papel importante en la carcinogénesis del cáncer gástrico. Se ha visto, que el uso de aspirina (que inhibe la COX-2) disminuye el riesgo de cáncer gástrico.
- La inestabilidad de microsatélites (IMS) debida a defectos en los genes de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) como el MLH1 y MLH2, al igual que en el síndrome de cáncer colorrectal hereditario no ligado a poliposis, está relacionada con el cáncer gástrico, en especial con el esporádico de la forma intestinal. Además, al haberse identificado en las áreas de metaplasia intestinal, podría estar involucrado en el desarrollo inicial del cáncer gástrico, sin embargo, su papel en la supervivencia no está claro (Fig. 8-2).
- Alteraciones genéticas como la metilación del ADN de genes promotores pueden disminuir la expresión de algunos genes como el gen CDH1 (gen de la cadherina-E). Este hecho se ha relacionado con la infección por *H. pylori*. Los niveles altos de metilación se han asociado con un mayor riesgo de cáncer gástrico invasivo, pero este fenómeno podría ser reversible con la erradicación del *H. pylori*.
- La forma difusa del cáncer gástrico tiene una patogenia molecular mejor establecida, sin embargo, no se ha identificado una secuencia histológica precancerosa similar a la de la forma intestinal, a pesar de que también influye la infección por el *H. pylori* en fases iniciales. La alteración molecular que se ha establecido es la pérdida de adhesión intercelular. En este subtipo de adenocarcinoma gástrico, se ha demostrado que existe una disminución de la expresión de la proteína transmembrana de adhesión celular cadherina-E, debido a mutaciones en el gen CDH1. Esta ausencia o disminución de la proteína de adhesión parece estar relacionada con la migración y la invasión de las células malignas. Debido al mal pronóstico de la forma difusa y a la dificultad para identificar estadios iniciales, los pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico que tengan mutación del gen CDH1 son candidatos a gastrectomía. Otra alteración genética asociada a la forma difusa es los polimorfismos en el gen PSCA, que parece estar relacionado con la regulación de la proliferación de las células epiteliales gástricas.

Factores de riesgo del cancer gástrico: factores genéticos y ambientales

Tanto los factores genéticos como los ambientales y dietéticos se encuentran involucrados en la patogenia del cáncer gástrico (Fig. 8-1). Además existen otros factores individuales que también pueden favorecer la carcinogénesis.

Factores genéticos

Grupo sanguíneo. Desde hace décadas se sabe que los pacientes con grupo sanguíneo A tienen mayor riesgo de anemia perniciosa, gastritis crónica y 20 veces mayor riesgo de padecer cáncer gástrico, especialmente la forma difusa. Se ha visto que el riesgo no está directamente relacionado con los antígenos sanguíneos en sí, sino con alteraciones en los genes que se encuentran íntimamente asociados a ellos.

Predisposición familiar. Los familiares de primer grado tienen un riesgo relativo de desarrollar cáncer gástrico dos o tres veces mayor que la población general. Se asocia principalmente a la forma difusa y aparece en edades más tempranas. Estos pacientes están más predispuestos a desarrollar gastritis atrófica en el marco de una infección por *H. pylori*. Se han identificado alteraciones genéticas asociadas a esta predisposición, como por ejemplo los polimorfismos de la interleucina-1 en pacientes infectados por *H. pylori*. El cáncer gástrico se asocia también a síndromes familiares como el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis, la poliposis adenomatosa familiar, la poliposis juvenil y la enfermedad de Peutz-Jeghers. El adenocarcinoma difuso hereditario es un tipo de cáncer gástrico hereditario más agresivo, que se caracteriza por aparecer en edades más tempranas y tener un peor pronóstico. Es un trastorno autosómico dominante en el que se ha identificado una mayor asociación de la mutación en el gen CDH1 de la cadherina-E. El riesgo de cáncer gástrico en estas familias es tan alto (hasta el 67% en hombres y 83% en mujeres) que se ha recomendado hacer gastrectomía profiláctica a los familiares en los que se demuestra la mutación.

Factores ambientales

Infección por *Helicobacter pylori*. Este microorganismo es un patógeno implicado en la enfermedad ulcerosa péptica y en la gastritis crónica activa. Como ya se ha explicado previamente, el *H. pylori* activa la cascada de lesiones preneoplásicas a partir de la gastritis crónica, seguida de la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal, la displasia de bajo grado, la displasia de alto grado y finalmente el carcinoma.

Parece que el mecanismo de inducción de las lesiones premalignas y el cáncer gástrico es a través de la inflamación crónica y el incremento de la proliferación celular. Ha sido clasificado como un carcinógeno clase I por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y está implicado en el desarrollo de ambos subtipos de cáncer gástrico, la forma intestinal y la difusa. Se ha demostrado que existe un riesgo relativo para el desarrollo de cáncer gástrico igual a 2, en comparación con los pacientes no infectados. No todos los pacientes con *H. pylori* desarrollan la enfermedad, por lo que parece que los factores virulentos del agente patógeno podrían ser determinantes. En este sentido se han estudiado toxinas como la CagA que estarían implicadas en la producción de alteraciones moleculares explicadas previamente, que participan en la patogenia del cáncer gástrico, como la mutación del p53, la mutación de la cadherina-E, la metilación del ADN, la IMS, etc**.** La erradicación se propuso como medida profiláctica para evitar la progresión de las lesiones premalignas, sin embargo, hasta un 45% de los pacientes presentarán dicha progresión a pesar de realizarla. Se ha asociado la aparición de tumores gástricos metacrónicos en pacientes con cáncer gástrico temprano y la infección por *H. pylori*. En estos pacientes se recomienda la erradicación, ya que se ha demostrado que puede reducir la recurrencia de tumores metacrónicos y por tanto tiene implicación en la supervivencia a largo plazo.

Dieta. Los emigrantes de países de alta incidencia de cáncer gástrico a países de menor incidencia, tienen un descenso en el riesgo de padecer cáncer gástrico. Además, la incidencia ha disminuido coincidiendo con el uso de la refrigeración y con el aumento simultáneo del consumo de frutas y verduras frescas y la disminución del consumo de alimentos picantes y salados. Estos hechos hacen pensar que los factores dietéticos están involucrados en la patogenia de forma temprana. A continuación describimos los más frecuentes: a) nitratos: con la refrigeración, las temperaturas más bajas reducen el índice de contaminación bacteriana y de otros microorganismos y, por tanto, se reduce la producción bacteriana de nitritos. El consumo elevado de nitratos en la dieta permite su transformación por las bacterias en nitritos, que pueden reaccionar con otras sustancias nitrogenadas y formar nitrosaminas, que son carcinógenos conocidos; b) sal: el consumo elevado de sal se ha relacionado con gastritis atrófica en pacientes con infección por *H. pylori* y se ha demostrado que incrementa el riesgo de padecer cáncer gástrico. Otros alimentos relacionados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico son las comidas fritas, los alimentos grasos, el abuso de carnes rojas, etc. Como factores protectores de la dieta se han identificado las frutas frescas y los vegetales crudos. Probablemente se debe a un aumento del consumo de vitaminas antioxidantes.

Tabaco. Se ha demostrado la relación del consumo de tabaco con un aumento del riesgo de cáncer gástrico de casi el doble respecto a los no fumadores**.** En cuanto al alcohol, no se ha demostrado que sea un factor independiente para el cáncer gástrico. Recientemente se ha objetivado una correlación entre la obesidad y el cáncer gástrico, con un incremento de dicha relación con el aumento progresivo del índice de masa corporal.

Nivel socioeconómico. Un bajo nivel socioeconómico se ha relacionado históricamente con un aumento del riesgo de cáncer gástrico, sin embargo, debido a que las condiciones sanitarias han mejorado independientemente del nivel socioeconómico en países occidentales, su efecto sobre el cáncer gástrico ha perdido importancia.

Otros factores individuales que parece que están relacionados con el desarrollo de cáncer gástrico son la gastrectomía previa, la infección por virus Epstein Barr, algunos tipos de pólipos gástricos, el síndrome de Menetrier, algunos síndromes de inmunodeficiencia, la aparición de úlceras gástricas en relación con la infección por *H. pylori* y la anemia perniciosa.

Pronóstico y supervivencia

Se ha hablado de clasificar el cáncer gástrico en temprano (CGT) y avanzado (CGA), siendo el CGT aquel que no invade más allá de la submucosa, con independencia de la afectación linfática. Sin embargo, el sistema de clasificación del cáncer gástrico más utilizado es el TNM, porque define el cáncer y además establece el pronóstico (Tabla 8-1). De acuerdo con el sistema TNM, los estadios I y II (Tabla 8-2) incluyen las lesiones que infiltran sólo la mucosa o la submucosa (T1) con hasta 15 ganglios linfáticos regionales implicados (N0, N1, N2), o aquellos que penetran hasta la muscular propia (T2) pero con 6 ganglios linfáticos afectados como máximo (N0, N1), y finalmente también aquellos que invaden la serosa (T3) pero que no tienen metástasis ganglionares (N0). Para la estadificación del cáncer gástrico, la ecoendoscopia es el método de elección a la hora de identificar la profundidad (T) de la lesión. La ecoendoscopia tiene una exactitud del 90% para diferenciar T1 de T2. Dado que el CGT está determinado por la profundidad de la invasión con independencia de la afectación linfática, la ecoendoscopia es un

Tabla 8-1. Clasificación TNM del cáncer gástrico

Tumor primario (T)	
Tx.	Tumor primario no evaluable
T0.	No evidencia de tumor primario
Tis.	Carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1.	Tumor que invade la lamina propia, muscular de la mucosa o submucosa
T1a.	Tumor que invade la lámina propia o muscular de la mucosa
T1b.	Tumor que invade la submucosa
T2.	Tumor que invade la *muscularis propia* sin extensión a los ligamentos gastrohepáticos, gastrocolónicos, epiplón mayor ni epiplón menor
T3.	Tumor que penetra en el tejido conectivo subseroso sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes
T4.	Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes
T4a.	Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b.	Tumor que invade estructuras adyacentes
Afectación linfática regional (N)	
N0.	No metástasis en ganglios linfáticos regionales. Se debe usar pN0 si todos los ganglios linfáticos examinados fueron negativos para metástasis, independientemente del número de ganglios resecados
N1.	Metástasis en uno o dos ganglios linfáticos regionales
N2.	Metástasis en tres a seis ganglios linfáticos regionales
N3.	Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales
N3a.	Metástasis en siete a quince ganglios linfáticos regionales
N3b.	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0.	No metástasis a distancia
M1.	Metástasis a distancia

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.

Tabla 8-2. Estadificación según la clasificación TNM

Estadio 0.	Tis N0 M0
Estadio IA.	T1 N0 M0
Estadio IB.	T2 N0 M0; T1 N1 M0
Estadios IIA.	T3 N0 M0; T2 N1 M0; T1 N2 M0
Estadio IIB.	T4a N0 M0; T3 N1 M0; T2 N2 M0; T1 N3 M0
Estadio IIIA.	T4a N1 M0; T3 N2 M0; T2 N3 M0
Estadio IIIB.	T4b N0 M0; T4b N1 M0; T4a N2 M0; T3 N3 M0
Estadio IIIC.	T4b N2 M0; T4b N3 M0; T4a N3 M0
Estadio IV.	Cualquier T Cualquier N M1

Se consideran estructuras adyacentes el bazo, el hígado, el colon transverso, el diafragma, el páncreas, las suprarrenales, el retroperitoneo y el riñón. La extensión intramural del duodeno o del esófago se clasifica de acuerdo con el máximo compromiso de la pared de cualquiera de los órganos, incluyendo el estómago.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.

método excelente para diferenciar el CGT del CGA (Fig. 8-1). Además la ecoendoscopia también tiene una tasa de detección de ganglios linfáticos perigástricos similares a la tomografía computarizada. Los estadios I y II tienen mejor pronóstico, especialmente aquellos que no penetran más allá de la submucosa (85-90% de supervivencia a los 5 años del tratamiento quirúrgico) y, por tanto, tiene especial interés la prevención y el tratamiento curativo. Las tasas de supervivencia son más elevadas en los estudios realizados en Japón, probablemente debido a que en el tratamiento quirúrgico se incluye sistemáticamente la linfadenectomía ampliada.

Existe una clasificación endoscópica de las lesiones gástricas tempranas: el *tipo I* son lesiones polipoides sésiles con elevación > 5 mm, el *tipo II* son lesiones superficiales subclasificadas a su vez en *IIa* cuando la elevación es < 5 mm, *IIb* cuando la superfice es plana pero irregular sin elevación y *IIc* cuando se objetiva un área localizada deprimida < 1,5 cm, finalmente el *tipo III* son lesiones ulceradas y excavadas en la mucosa gástrica.

Es importante hacer un diagnóstico precoz y saber identificar los pacientes con estadios iniciales para elegir el tratamiento más adecuado, y así poder seleccionar los candidatos a terapias más agresivas.

El tratamiento de estas lesiones puede ser quirúrgico y en algunos casos endoscópico. La cirugía además permite una estadificación del cáncer más exacta. El lavado peritoneal laparoscópico para la detección de células cancerosas libres intraperitoneales se correlaciona de forma significativa con el estadio M, pudiendo desarrollar metástasis peritoneales en 5 años. Por lo tanto este marcador es un buen indicador pronóstico y podría ser útil para seleccionar a los pacientes candidatos a quimioterapia intraperitoneal. Por lo general, la gastrectomía total se realiza en tumores localizados en el tercio superior del estómago y la gastrectomía subtotal en tumores localizados en los dos tercios inferiores, aunque no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 5 años entre ambas técnicas quirúrgicas. Recientemente se ha demostrado que pacientes con CGT en tercio medio tratado con gastrectomía pero preservando el píloro, presentan una supervivencia a los 5 años del 96%. En la actualidad se están realizando gastrectomías vía laparoscópica con buenos resultados. Existe controversia en cuanto a la extensión de la linfadenectomía. En Oriente se lleva a cabo una linfadenectomía más extensa (D2: ganglios del tronco celíaco, del ligamento hepatoduodenal y los epigástricos) que la que llevan a cabo los cirujanos en Occidente (D1: únicamente ganglios epigástricos) y, como hemos comentado previamente, poseen cifras de supervivencia mayores que estos últimos. Algunos autores afirman que en el estadio II los pacientes con linfadenectomía extensa D2 tendrían mejor pronóstico. Sin embargo, estos hallazgos no se han confirmado y en varios estudios europeos posteriores no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas. Por lo tanto, no hay evidencias suficientes para hacer linfadenectomía D2 en países con baja incidencia de cáncer gástrico.

El papel de la terapia adyuvante (quimioterapia sistémica, radioterapia o quimioterapia intraperitoneal) no está establecido todavía, sobre todo en aquellos pacientes sin invasión ganglionar.

El tratamiento endoscópico consiste en la resección mucosa endoscópica (RME) y la resección submucosa endoscópica (RSE). La RME consiste en la inyección intramucosa de salino para elevar la lesión y su posterior resección con electrocoagulación, pudiendo hacerse en varios pasos. En la RSE se utiliza un bisturí eléctrico fino para diseccionar la mucosa de la submucosa y el tumor se extirpa en una sola pieza. Estas técnicas han sido desarrolladas principalmente en las regiones de alta incidencia de cáncer gástrico, donde se han establecido como alternativa a la cirugía en casos seleccionados (Fig. 8-1). Los factores de riesgo para la invasión tumoral de ganglios linfáticos son: la invasión de los vasos linfáticos, la ulceración histológica del tumor y el tamaño grande de la lesión (≥ 3cm). La incidencia de las metástasis ganglionares en los tumores con afectación de la mucosa (T1N0) y sin dichos factores de riesgo es de 0,36%.

Los criterios para la selección de pacientes para el tratamiento endoscópico son:

- Forma intestinal del cáncer gástrico.
- Lesiones sobreelevadas menores de 2 cm.
- Lesiones deprimidas sin ulceración y menores de 1 cm.
- Ausencia de metástasis ganglionares en la estadificación con ecoendoscopia.
- Ausencia de evidencia de cáncer gástrico múltiple o de cáncer abdominal simultáneo.

La superviviencia a los cinco años está en torno al 85%, similar a la obtenida con el tratamiento quirúrgico en lesiones de las mismas características. En otras series se ha demostrado una supervivencia del 64% a los 10 años y una supervivencia libre de enfermedad a los 10 años del 99%. Las principales complicaciones a corto plazo del tratamiento endoscópico son la resección incompleta del tumor, la recurrencia y la falta de tratamiento de los tumores sincrónicos y metacrónicos. En un estudio europeo se objetivó un 29% de recidiva o de tumores metacrónicos durante el seguimiento, que fueron eficazmente tratados con nuevas resecciones endoscópicas. Las resecciones incompletas ocurren cuando se objetivan márgenes positivos. El principal motivo de las resecciones incompletas es que, en ocasiones, la estadificación pretratamiento no ha sido lo suficientemente precisa a la hora de definir el tamaño (T) y la invasión de ganglios linfáticos (N), incluso habiendo utilizado la ecoendoscopia como técnica de imagen. Los tumores que invaden más allá de la submucosa tienen mayor riesgo de metástasis ganglionares y, por tanto, mayor riesgo de recurrencia con el tratamiento endoscópico y peor pronóstico. Estos pacientes son candidatos a tratamiento quirúrgico después de haber fracasado el tratamiento endoscópico (Fig. 8-1). De ahí la importancia de clasificar correctamente el tumor antes de decidir el tratamiento. Recientemente se ha postulado la posibilidad de hacer seguimiento endoscópico y resecciones endoscópicas si fuese necesario, en vez de gastrectomía, en aquellas resecciones incompletas por márgenes positivos pero

sin invasión linfática y sin afectación de la muscular propia. En el cáncer gástrico de forma difusa se ha establecido que la RME puede intentarse en tumores menores de 5 mm o entre 5 mm y 10 mm sin lesión ulcerosa.

Factores pronósticos de supervivencia

El CGT sin tratamiento progresa a estadios avanzados en el 60% de los casos a los 5 años de seguimiento. Con tratamiento quirúrgico o endoscópico la supervivencia a los 5 años es de 85-90%. La tasa de recurrencia postratamiento es de 2-5% en países asiáticos y de 5-15% en países occidentales. Además, los tumores sincrónicos y metacrónicos son frecuentes (8-9%) en algunas series. Es importante recordar en este sentido, que el factor pronóstico de supervivencia más importante en los estadios iniciales del cáncer gástrico es la invasión de ganglios linfáticos. En un estudio se demostró una supervivencia del 95% en pacientes sin metástasis en ganglios linfáticos, 88% en pacientes con 1-3 ganglios involucrados y 77% en aquellos con más de 3 ganglios positivos. El riesgo de metástasis de los ganglios linfáticos aumenta significativamente con la invasión submucosa y el mayor tamaño del tumor. Como se ha desarrollado previamente, este factor será definitivo a la hora de decidir el tratamiento quirúrgico o endoscópico. Por otro lado, algunos marcadores moleculares involucrados en la patogenia genética del cáncer gástrico se correlacionan con el pronóstico y la supervivencia: las mutaciones en KRAS, la IMS, la pérdida de heterocigosidad de genes supresores, la ausencia de expresión de cadherina-E, etc.

No existe consenso en cuanto al seguimiento endoscópico después del tratamiento. Se deben realizar endoscopias para detectar recidivas o lesiones metacrónicas, pero el intervalo de tiempo no está establecido. En el caso de pacientes tratados endoscópicamente, el seguimiento debe ser más frecuente, e incluso algunas guías recomiendan hacer la primera endoscopia en menos de un año y posteriormente cada 1-2 años indefinidamente.

Aplicaciones prácticas

En este capítulo se ha desarrollado detalladamente el mecanismo molecular de la patogenia del cáncer gástrico y los factores de riesgo genéticos y ambientales, para poder comprender la implicación de los factores pronósticos de supervivencia de los estadios iniciales (I y II) y del CGT, y la importancia de la detección precoz de la enfermedad. De esta forma se pretende poder seleccionar los pacientes candidatos a medidas diagnósticas preventivas y a tratamientos más agresivos. La infección por *H. pylori* está fuertemente asociada al cáncer gástrico y debe erradicarse, principalmente aquellas cepas con determinadas toxinas como la CagA, que se ha relacionado con algunas de las alteraciones moleculares precursoras de las lesiones preneoplásicas. La inflamación y la proliferación celular son el mecanismo por el que la infección por *H. pylori* desencadena la secuencia de lesiones precancerosas, desde la gastritis crónica, la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal, la displasia y finalmente el carcinoma. El cuidado de la dieta y evitar el hábito tabáquico o enólico debe recomendarse a todos los pacientes. En enfermos con historia familiar de cáncer gástrico se debe tener especial interés en la erradicación del *H. pylori* y la detección de alteraciones genéticas como la mutación del gen CDH1, que podrían llevarnos a la decisión de realizar gastrectomía profiláctica. Las alteraciones moleculares y genéticas que se han asociado a un peor pronóstico son la ausencia de genes reguladores de entrada en el ciclo celular, la sobreexpresión de VEGF, la amplificación del gen c-met, las mutaciones del gen KRAS, la IMS y la pérdida de heterocigosidad de genes supresores. El conocimiento de estas alteraciones y la investigación de las mismas están encaminados a buscar medidas terapéuticas para detener la progresión tumoral. Éste sería el caso de la línea de investigación en relación con la búsqueda de terapias biológicas contra factores de crecimiento como el VEGF. Los estadios I y II del cáncer gástrico tienen mejor pronóstico que lesiones más avanzadas, con una tasa de supervivencia a los 5 años de hasta el 85%, sin embargo también se han objetivado recurrencias o tumores gástricos sincrónicos y metacrónicos. La invasión de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico de supervivencia más importante en los estadios iniciales, y se correlaciona directamente con el tamaño del tumor, la profundidad de la invasión y la ulceración del mismo. De acuerdo con estos datos, se pueden seleccionar los pacientes que serán candidatos a tratamiento endoscópico con unas tasas de supervivencia similares a aquellos tratados quirúrgicamente. Los pacientes que no cumplan dichos criterios serán tratados con gastrectomía y linfadenectomía. Finalmente, se recomienda un seguimiento endoscópico posterior, aunque de momento no existe un consenso claramente establecido

PUNTOS CLAVE

- La patogenia molecular y genética del cáncer gástrico no es tan conocida como la del cáncer de colon, pero se han identificado numerosas alteraciones como mutaciones, pérdidas de heterocigosidad, inestabilidad de microsatélites, sobreexpresión de factores de crecimiento, etc., que están implicadas en el desarrollo del cáncer. Las líneas de investigación actuales buscan dianas para tratamientos biológicos que frenen la progresión tumoral.
- El *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo ambiental más importante del cáncer gástrico. La infección por este microorganismo desencadena la aparición de lesiones premalignas previas al desarrollo del cáncer gástrico: la gastritis crónica, la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia. Además está involucrado en algunas de las alteraciones moleculares descritas en la patogenia del cáncer gástrico.
- La ecoendoscopia es la técnica de elección para la estadificación del cáncer gástrico. Nos permite diferenciar con exactitud las lesiones tempranas de las tardías según la profundidad de la invasión de las capas de la pared gástrica, e identifica la invasión de los ganglios linfáticos regionales.
- La gastrectomía sigue siendo el tratamiento de elección del cáncer gástrico, pero en los estadios I y II se puede realizar tratamiento endoscópico mediante resección mucosa o submucosa en pacientes seleccionados. Se han establecido una serie de criterios, con ayuda de la endoscopia y la ecoendoscopia, para identificar dichos pacientes.
- El factor pronóstico de supervivencia más importante en los estadios I y II del cáncer gástrico es la invasión de los ganglios linfáticos. Los factores implicados directamente con la extensión ganglionar son el tamaño tumoral y la profundidad de la invasión del tumor.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cabuk D, Barasan G, Celikel C et al. Vascular endothelial growth factor, hypoxia-inducible factor 1 alpha and CD34 expressions in early-stage gastric tumors: relationship with pathological factors and prognostic impact on survival. Oncol 2007;72:111-7.
- Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P et al. Helicobacter pylori and interleukine-1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1680-7.
- Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:133-41.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:392-7.
- González CA, Pera G, Agudo A et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2003;107:629-34.
- Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. Ann Oncol 2003;14:1705-13.
- Li JH, Shi XZ, Lv S, Liu M, Xu GW. Effect of Helicobacter pylori infection on p53 expression of gastric mucosa and adenocarcinoma with microsatellite inestability. World J Gastroenterol 2005;11:4363-6.
- Manner H, Rabenstein T, May A et al. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience. Am J Gastroenterol 2009;104:566-73.
- Morita S, Katai H, Saka M, Fukagawa T, Sano T, Sasako M. Outcome of pylorous-preserving gastrectomy for early gastric cancer. Br J Surg 2008;95.1131-5.
- Murata-Kamiya N, Karashima Y, Teishikata Y et al. Helicobacter pylori Cag A interacts with E-cadherin and desregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epitelial cells. Oncogene 2007;26:4617-26.
- Nagano, H, Ohyama S, Fukunaga T et al. Indications for gastrectomy after incomplete EMR for early gastric cancer. Gastric Cancer 2005;8:149-54.
- Perry F, Cotugno R, Piepoli A et al. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of H. Pylori infected patients and effect of eradication. Am J Gastroenterol 2007;102:1361-71.
- Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study. Int J Cancer 2006;119:196-201.
- Uedo N, Iishi H, Tatsuta M et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Gastric Cancer 2006;9:88-92.
- Yang P, Zhou Y, Chen B et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2009;45:2867-73.

9 Importancia de la amplificación de HER-2/*neu* en cáncer gástrico

M. J. Oruezábal Moreno

DEFINICIONES

- **Inestabilidad de microsatélites (IMS):** mecanismo molecular implicado en la génesis tumoral caracterizado por mutaciones, principalmente deleciones, en secuencias repetitivas cortas del genoma (microsatélites), que por su propia naturaleza y estructura, de no ser reparados, pueden conllevar la incorporación de nucleótidos no complementarios en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y en último lugar a la acumulación de múltiples mutaciones puntuales.
- **Aberración epigenética:** alteración que ocurre después de la traslación del ácido ribonucleico (ARN) y que conlleva un silenciamiento genético al impedir la transcripción, bien por un mecanismo de metilación del promotor en regiones ricas en dinucleótidos de citidina fosfato guanosina (CpG), o bien por acetilación o fosforilación de histonas.
- **Polimorfismo genético:** variaciones entre individuos de una especie en la secuencia de nucleótidos en el ADN o de aminoácidos en una proteína, generalmente surgidas como fenómeno epigenético, y que determinan una respuesta distinta del huésped al ambiente, por lo que se consideran marcadores de susceptibilidad genética.

Introducción

La proteína HER-2/*neu* se sintetiza por transcripción del gen HER-2/*neu* ubicado en el locus q12 del cromosoma 17. Tanto la amplificación del gen como la sobreexpresión de la proteína son alteraciones que se observan en el cáncer gástrico, principalmente con fenotipo intestinal y en fase avanzada, sugiriendo que esta aberración tiene especial relevancia durante la fase de proliferación y diferenciación celular. La importancia de la amplificación de HER-2/*neu* se debe a que es un factor pronóstico y predictivo de la respuesta al tratamiento con quimioterapia, con una mayor respuesta a fármacos como trastuzumab o inhibidores de la topoisomerasa II, lo que permite una primera aproximación a la clasificación molecular del cáncer gástrico.

Descripción del algoritmo

El cáncer gástrico es en la actualidad una de las neoplasias malignas más comunes en el mundo, sin embargo, a pesar de la alta incidencia de casos y a diferencia de otros tumores como el cáncer de colon, existen muchas dudas sobre su desarrollo genético y las vías implicadas en la progresión tumoral. En el cáncer colorrectal, la carcinogénesis es un proceso con múltiples pasos que suponen la acumulación de múltiples alteraciones genéticas, incluyendo la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores, pudiendo demostrarse la cascada de alteraciones genéticas necesarias para el paso de un adenoma a carcinoma. En el cáncer gástrico también se ha postulado un modelo de tumorigénesis similar, sin embargo, nunca o rara vez se ha podido

demostrar que los carcinomas gástricos se deban a adenomas (Fig. 9-1). Además, no todos los cambios genéticos observados en el cáncer gástrico se observan de manera uniforme y secuencial, existiendo variaciones según el tipo histológico y el grado de diferenciación, e incluso según el área geográfica. Por lo tanto, parece que existen diferentes vías genéticas en la oncogénesis del cáncer gástrico, lo cual explica las discordancias entre las alteraciones genéticas de los estudios europeos que muestran un predominio de las ganancias en los cromosomas 11, 12, 15, 17 y 20, y pérdidas en 4q, 5q y 18, y las publicaciones orientales con ganancias en los cromosomas 2, 3, 7 y 13 y pérdidas en los cromosomas 1, 6, 19 e Y.

Las ganancias y amplificaciones en 17q y 20q tienen especial importancia porque se sabe que estas regiones contienen varios genes que son sobreexpresados en diferentes tipos de carcinomas. Así, el gen *PTPN1*, que se encuentra en 20q12, codifica una proteína con actividad fosfatasa cinasa (SHP-2), que juega un papel clave en la señalización intracelular provocada por factores de crecimiento y citocinas. La región 17q incluye el oncogén *erbB-2*, que codifica una proteína de membrana celular que tiene gran homología con el receptor del factor de crecimiento epidérmico y tiene un papel importante en el crecimiento y la progresión tumoral. Las ganancias en los cromosomas 11q, 12q, 15q contienen los

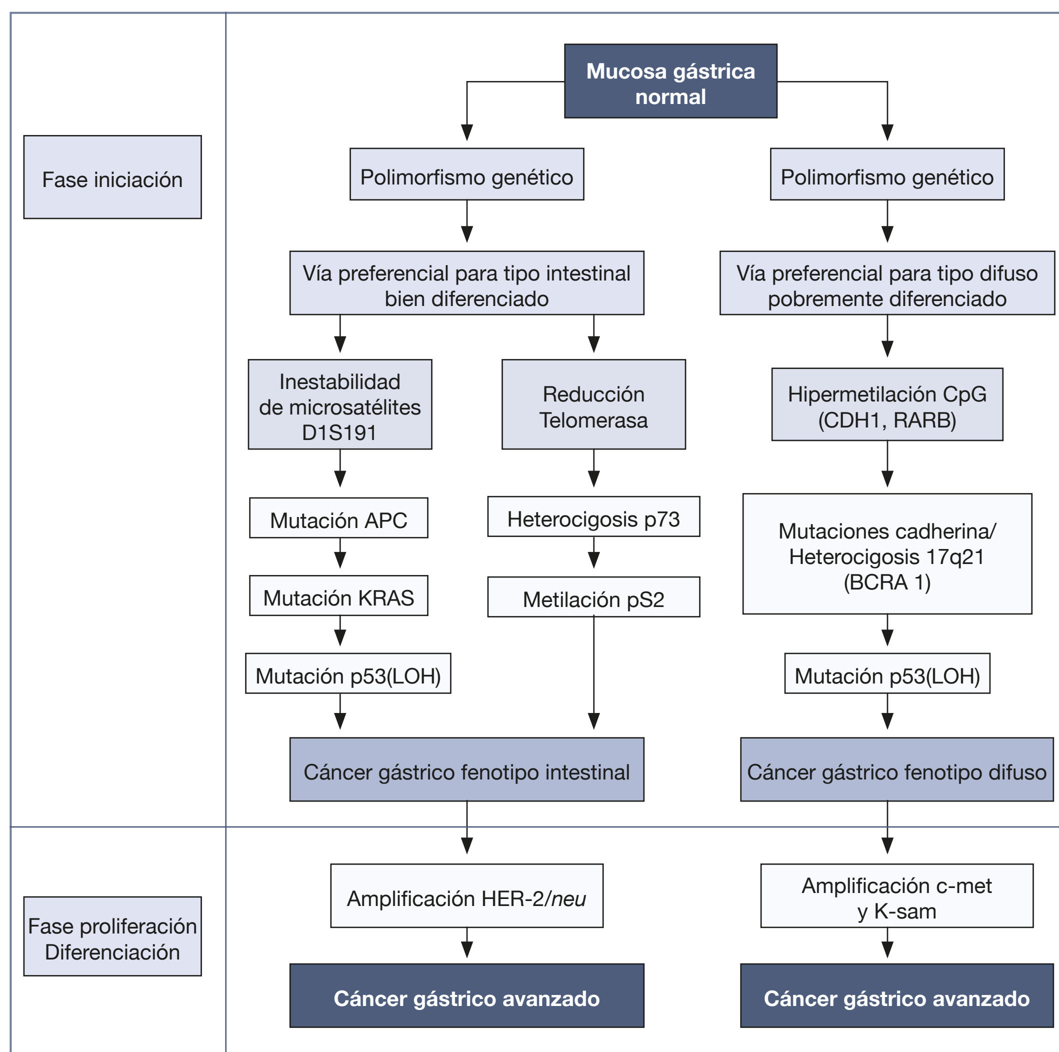


Figura 9-1. Modelo de tumorigénesis en el cáncer gástrico.

loci de varios oncogenes (por ejemplo, *mdm-2, int-2, HST-1, erbB-3*) y genes asociados al ciclo celular, como la *ciclina D1, cdk-2, cdk-4*, así como factores de crecimiento como el factor insulínico-1 y endotelial vascular-B. Por otra parte, genes que codifican diferentes metaloproteinasas están ubicados en los cromosomas 20q y 11q.

Uno de los genes supresores más estudiado en el cáncer gástrico es *p53*, ubicado en el cromosoma 17p13, que regula el ciclo celular durante la transición de las fases G1/S y G2/M a través de la inhibición de la ciclina dependiente de cinasa p21.

La pérdida de la fosfatasa *PTEN*, con gen ubicado en el locus 10q23, se ha detectado en el 20% de los cánceres gástricos, activando permanentemente la vía fosfatidilinositol 3 (PI3)-cinasa/Akt.

La pérdida cromosómica en 5q supone la carencia del locus *APC*, localizado en 5q21, sin embargo, aunque las mutaciones en *APC* y/o *B-catenina* son un mecanismo conocido para la acumulación de B-catenina y la activación de la vía de señalización Wnt en cáncer de colon, estas mutaciones son raras en el cáncer gástrico.

La pérdida alélica 1q25 implica a la ciclooxigenasa-2, enzima que limita la velocidad catalítica de la biosíntesis de prostaglandinas, aberración temprana en la génesis del cáncer gástrico observada tanto en el epitelio displásico como en el adenocarcinoma.

La importancia de todos estos hallazgos en la tumorigénesis y progresión tumoral del carcinoma gástrico es desconocida, ya que no se han podido correlacionar con otros factores pronósticos relevantes como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, el grado de diferenciación tumoral ni el tipo histológico. Por lo tanto, aunque se conocen múltiples alteraciones genéticas, no sabemos cómo se integran en un modelo de carcinogénesis y, además, algunos de los cambios observados en el número de copias de ADN pueden representar un epifenómeno genético y no ser necesarios para la progresión tumoral.

A pesar de estas limitaciones, en los últimos años han surgido varios avances en este campo que han despejado algunas dudas en este caótico conocimiento, y hoy día se barajan dos vías en la génesis de cáncer gástrico: la inestabilidad de microsatélites, en relación con el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, y las mutaciones en el gen de la cadherina-E, relacionada con los adenocarcinomas gástricos de tipo difuso (Fig 9-1); y un elemento adicional: la susceptibilidad genética, que influye en ambas vías carcinogénicas y determina la variabilidad de la respuesta del epitelio a los carcinógenos ambientales. El descubrimiento de que los polimorfismos genéticos influyen en la magnitud de la respuesta del huésped y contribuyen a la evolución clínica, determina que ante determinados genotipos como IL-1B-31 * o * T-511 y la IL-1RN * 2 / * 2 se incremente el riesgo de cáncer gástrico y sus lesiones precursoras, en comparación con individuos con genotipos menos proinflamatorios. Además, varios genes supresores como *p16, cadherina-E, TIMP3, DLC1* y *RUNX3* muestran diferente frecuencia de metilación para cada individuo, lo que conlleva diferencias interindividuales en los mecanismos genéticos y epigenéticos implicados en el desarrollo y la progresión del cáncer gástrico.

Vía preferencial para cáncer gástrico tipo intestinal y/o bien diferenciado

El estudio de la mucosa gástrica adyacente al adenocarcinoma gástrico ha mostrado que la inestabilidad de microsatélites (IMS), tanto baja (IMS-baja) como alta (IMS-alta) puede ser un evento precoz en la carcinogénesis del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, y puede explicar el 20-40% de los casos de cáncer gástrico con gastritis-metaplasia intestinal y fenotipo inestable en la mucosa peritumoral. La inestabilidad de microsatélites está caracterizada por mutaciones, principalmente deleciones, en secuencias repetitivas y cortas del genoma (microsatélites) que por su propia naturaleza y estructura tienden a formar bucles que de no ser reparados pueden conllevar la incorporación de nucleótidos no complementarios en el ADN, principalmente en los genes *TGFBRII, IGFIIR, BAX, hMSH3, hMSH6* y *MBD4*, y en último lugar a la acumulación de mutaciones puntuales.

Esta inestabilidad de microsatélites en la fase de gastritis-metaplasia intestinal puede preceder en 1,5-7 años a la fase de adenocarcinoma, apoyando la idea de que la metaplasia intestinal es una lesión premaligna del cáncer gástrico de tipo intestinal.

La asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la carcinogénesis gástrica es todavía incierta pero enlaza perfectamente en la etiopatogenia del cáncer gástrico bajo esta hipótesis de la inestabilidad de microsatélites. La infección por *H. pylori* induce una inflamación aguda y crónica con infiltración en la lámina propia de neutrófilos, linfocitos, macrófagos/monocitos y células plasmáticas. Los neutrófilos y macrófagos liberan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que pueden inducir cambios irreversibles en el genoma de las células de la mucosa gástrica. La infección crónica por *H. pylori* incrementa la expresión de receptores tipo Toll (TLR4)

y *myeloid differential protein-2* (MD-2) en las células epiteliales gástricas y el lipopolisacárido de la pared del *H. pylori* aumenta la activación de NF-κB, lo cual puede producir daño en el ADN de las células adyacentes. Además la alteración en la reparación del ADN en el tejido inflamado por hipermetilación de islas CpG de la región promotora del gen *hMLH1* incrementa el ritmo de mutaciones, induciendo inestabilidad genética en la mucosa gástrica. Aunque este tema es actualmente controvertido, el identificar por reacción en cadena de la polimerasa, en inglés *Polymerase Chain Reaction* (PCR), un fenotipo IMS, tanto IMS-baja como IMS-alta, puede ser clínicamente significativo ya que permite identificar a los pacientes con gastritis crónica en riesgo de desarrollar un adenocarcinoma bien diferenciado.

Vía preferencial para cáncer gástrico tipo difuso y/o pobremente diferenciado

Un segundo mecanismo implicado en la génesis del cáncer gástrico de tipo difuso es la mutación del gen de la cadherina-E, una glicoproteína necesaria para la adherencia extracelular mediante la interacción del dominio intracelular de dicha proteína con la β-catenina, además de participar en la señalización de la vía Wnt. La mutación de la cadherina-E es una aberración precoz que conduce a una estabilización de β-catenina en el citoplasma, permitiendo que se trasloque al núcleo, donde se unirá a los miembros de la familia de genes *TCF/Lef-1* lo que modulará la transcripción de determinados protooncogenes como *c-myc* y *ciclina D1*.

En los últimos años se ha observado que la inactivación del gen *cadherina-E* puede ser debido, además de a la pérdida de heterocigosidad, a una hipermetilación del promotor del gen *CDH1*, lo cual juega un papel importante en los casos de cáncer gástrico difuso familiar y esporádicos. Recientemente también se ha observado que la infección por *H. pylori* se asocia al aumento de metilación de la cadherina-E, a través de la producción de la interleucina-1β, lo que contrarresta con la función normal de la proteína cinasa C.

Este fenómeno de la hipermetilación de islas CpG es un fenómeno precoz en el proceso de la carcinogénesis, de hecho es una alteración que ocurre incluso en condiciones no neoplásicas como el envejecimiento o en la mucosa gástrica no tumoral y se mantiene, incluso se amplifica, en el epitelio tumoral durante la fase de progresión y metástasis, llegando la frecuencia de metilaciones en el cáncer gástrico avanzado a cifras del 70%.

Fase de proliferación y diferenciación celular

La expansión clonal se inicia una vez que el daño en el ADN se ha producido y conlleva la acumulación de múltiples mutaciones en genes que intervienen en la proliferación, la apoptosis, la reparación y la división celular. Además, las células tumorales adquieren un fenotipo caracterizado por la pérdida de adhesividad celular y el aumento de la capacidad de invasión de los tejidos, lo cual está favorecido por la producción autocrina de factores proliferativos y angiogénicos. Por ello, aunque la inestabilidad de microsatélites o las mutaciones en la cadherina-E son fenómenos precoces sin los cuales no se iniciaría un tumor gástrico, no es menos importante y de hecho es fundamental la amplificación y la sobreexpresión de determinados genes, como los receptores transmembrana tirosincinasa que regulan el crecimiento, la diferenciación, la adhesión, la migración y la apoptosis; de hecho, aunque inicialmente fueron descritos en varios tipos de cáncer epiteliales, hoy en día es bien conocido que los receptores tirosincinasa juegan un papel importante en casi todos los tipos de cáncer.

Los miembros de la superfamilia de receptores transmembrana tirosincinasa son glucoproteínas con un dominio intracelular con actividad tirosincinasa. Estos receptores se expresan en varios tejidos de origen epitelial, mesenquimal y neuronal, donde juegan un papel fundamental en el desarrollo, la proliferación y la diferenciación.

La familia de receptores conocida como familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: *epidermal growth factor receptor*) o familia HER es un sistema complejo de receptores transmembrana tirosincinasa que engloba cuatro receptores y más de una docena de ligandos, con múltiples combinaciones receptor-ligando que permiten una gran diversidad de respuestas biológicas. Los miembros de la familia HER son: EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB2/*neu*, HER3/ErbB3 y HER4/ErbB4, todos ellos con una región extracelular que participa en la unión al ligando y en la dimerización entre receptores, una región transmembrana y una región citoplasmática que contiene un dominio cinasa de tirosinas.

La activación y la señalización constitutiva de la familia de receptores EGFR se debe en la mayoría de los casos a su sobreexpresión, normalmente a consecuencia de su amplificación génica, por un mecanismo todavía hoy desconocido.

El análisis mutacional del dominio cinasa del EGFR ha identificado mutaciones de cambio de sentido en los exones 20 y 21, sin que ninguna de las mutaciones

identificadas haya sido previamente descrita. Su significado funcional aún no se puede evaluar, sin embargo, debido a su localización en el dominio cinasa del EGFR, es tentador especular que incide sobre la actividad del receptor.

El mecanismo de proliferación y diferenciación subyacente mediado por HER-2/*neu* ha sido recientemente descrito, aunque todavía no queda claro todo el proceso, ya que parece que son múltiples las vías sobre las que actúa HER-2/*neu*. De hecho, un primer suceso que ocurre tras la activación de HER-2/*neu* es la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*), el activador del plasminógeno tipo urocinasa y la ciclooxigenasa-2, que juegan un papel crítico en la progresión tumoral.

Muy recientemente se ha demostrado que la activación del EGFR se asocia a la pérdida de la función de cadherina-E, por reducción de la formación de complejos EGFR y cadherina-E, y disminución de la internalización por endocitosis de EGFR, lo que conduce a un aumento de la actividad del receptor, una disminución de la adherencia célula-célula y a un aumento de la movilidad celular a través de la activación de RhoA, lo cual es interesante ya que las alteraciones del EGFR se dan fundamentalmente en los carcinomas de tipo intestinal.

Además, una nueva e interesante vía de acción de HER-2/*neu* es la represión de la expresión génica, fundamentalmente de proteínas inductoras de la reversión ricas en cisteína con motivos Kazal (RECK), a través de la fosforilación del factor de transcripción Sp-1 que interaccionará con una histona deacetilasa como HDAC1. Este mecanismo novedoso de desacetilación de histonas es un cambio precoz, incluso en la mucosa gástrica normal, y determina un silenciamiento de la transcripción génica al mantener la cromatina plegada. Sin embargo, aunque la deacetilación de histonas se observa ya en etapas muy tempranas de la carcinogénesis, alcanza un papel relevante y crucial en la fase de proliferación celular, asociada con la profundidad de la invasión tumoral y con el desarrollo de metástasis ganglionares.

Los descubrimientos sobre HER-2/*neu* van en aumento y ya ha sido descrito que algunos ligandos de los receptores epidérmicos como epirregulina, FEAG, HB-EGF y TGFα se expresan localmente, lo que sugiere que la estimulación autocrina de estos ligandos en sus respectivos receptores puede estar involucrada en el mantenimiento de la proliferación de células basales. Del mismo modo recientemente se ha demostrado que la activación del EGFR es un paso clave en la regulación de la respuesta antiapoptótica en el epitelio gástrico tras la infección por *H. pylori*. Éste induce y activa EGFR actuando como un *interruptor molecular* al inhibir la apoptosis de las células del epitelio gástrico vía Akt/PI3K y la ciclooxigenasa-2.

Otros factores como la leptina, el ácido lisofosfatídico, la trombina, la endotelina-1, la hormona del crecimiento y la prolactina, también estimulan la proliferación de diferentes tipos celulares, mediante la transactivación del EGFR, el cual regulará la expresión de metaloproteinasas a través de sitios de unión de factores de transcripción ETS, permitiendo a su vez la activación de otras vías de señalización intracelular como ERK y JAK2.

Estos ejemplos muestran la importancia de los receptores de membrana con actividad tirosincinasa y particularmente EGFR, como paso pivotal en la activación de múltiples vías de proliferación y apoptosis celular, la interacción de los receptores epidérmicos con múltiples agentes extrínsecos y el mantenimiento de la proliferación celular mediante factores autocrinos que interaccionan sobre dichos receptores.

Aplicaciones prácticas

La heterogeneidad en la histopatología y los cambios moleculares asociados con el cáncer gástrico han frustrado las expectativas para tratar de comprender las bases moleculares de esta enfermedad, que a día de hoy, tiene un comportamiento impredecible. Los sistemas de estadificación del cáncer gástrico, como el TNM del Comité Conjunto Americano del Cáncer (*American Joint Committee on Cancer* [AJCC]), a pesar de las modificaciones surgidas en las distintas versiones y de que es el sistema más usado para predecir el pronóstico en la práctica asistencial, tiene una baja sensibilidad y especificidad, lo que ocasiona que un paciente con un mismo estadio pueda presentar una evolución distinta. Por lo tanto, la investigación sobre los aspectos moleculares del cáncer gástrico, especialmente los esfuerzos para identificar grupos de genes pronósticos, es fundamental para establecer un sistema molecular para la clasificación del cáncer gástrico.

En los últimos años, un *microarray* basado en genes asociados al cáncer gástrico ha permitido identificar 412 genes y sus valores críticos umbral para distinguir la mucosa gástrica normal, las lesiones precancerosas y el cáncer gástrico. Dos potenciales marcadores identificados en este sistema, *brcaa1* y *ndr1*, han sido extremadamente útiles para diferenciar las muestras de tejido gástrico normal y tumoral; *brcaa1* muestra menor expresión en la mucosa

gástrica normal y mayor expresión en los tejidos de cáncer gástrico y, por el contrario, *ndr1* muestra menor expresión en el cáncer gástrico y mayor expresión en la mucosa gástrica normal.

Recientemente se ha establecido una clasificación del cáncer gástrico basada en la expresión de mucina, distinguiendo de este modo los siguientes tipos: tipo-G (fenotipo foveolar o gástrico), tipo-I (fenotipo intestinal), tipo-GI (fenotipo mixto intestinal y gástrico) y tipo-N (fenotipo ni gástrico ni intestinal). El tipo-G tiene un comportamiento más agresivo que el tipo-I. Las mutaciones de *p53* y la pérdida de heterocigosidad de *APC* son más frecuentes en los pacientes con el tipo-I que con el tipo-G, mientras que la inestabilidad de microsatélites y las alteraciones en el gen *p73* son más comunes en el tipo-G que en el tipo-I. La inestabilidad de microsatélites en el tipo-G suele asociarse con la inactivación de *hMLH1* por hipermetilación del promotor. Las *homeoboxes* tipo-Caudal (CDX) 1 y CDX2 actúan como factores de transcripción específicos intestinales y se expresan en el cáncer gástrico tipo-I en niveles altos. CDX2, también conocido como cadherina 17 (CDH17), regula la expresión de la MUC2 y de la cadherina intestino-hígado y se detecta con mayor frecuencia en el tipo-I que en el tipo-G, estando relacionada con una mayor invasión tumoral y por tanto un peor pronóstico. Por otro lado, la expresión de *Sox2*, miembro de la familia de factores de transcripción que contienen Sry-like, está bien preservado en el tipo-G y disregulado en la tipo-I.

Otros genes o proteínas relacionadas con el cáncer gástrico son también importantes para el diagnóstico diferencial de distintos subtipos moleculares de cáncer gástrico. Los análisis con *microarrays* han puesto de manifiesto diferencias significativas en la expresión de varios genes entre los tipos histológicos diferenciados (tipo D), indiferenciado puro (tipo UP) e indiferenciado con componente tubular (tipo UT). En esta clasificación tiene especial relevancia la determinación de los niveles de *c-erbB2*, *hMLH1* y *CEA*, ya que se ha observado que los niveles de estos genes disciernen perfectamente el subtipo UT y UP.

Recientemente ha habido un considerable interés en HER-2/*neu* como un marcador pronóstico y en la selección de la terapia en el cáncer gástrico. La prevalencia de amplificación del gen HER-2/*neu* observada en los adenocarcinomas gástricos es del 22%, y se asocia fuertemente con el tipo histológico intestinal según la clasificación de Lauren, con los tumores bien diferenciados y de localización en la unión gastroesofágica. La expresión de HER-2/*neu* se correlaciona con el tamaño del tumor, la invasión de la serosa y la incidencia de metástasis ganglionares. Además, la amplificación de HER-2/*neu* se ha correlacionado con una menor supervivencia del cáncer gástrico tanto en estadios iniciales como avanzados, y en ensayos clínicos con trastuzumab se ha confirmado la sensibilidad de los tumores gástricos con amplificación HER-2/*neu* a dicho fármaco, en el mismo rango que el cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2/*neu*. Es muy interesante que la amplificación de HER-2/*neu* se asocie con la sobreexpresión de HER-1 (EGFR), lo cual podría llegar a ser importante debido al posible efecto sinérgico entre trastuzumab y algunos fármacos inhibidores de EGFR como gefitinib. Además, la amplificación de HER-2/*neu* se asocia a la coamplificación de la *topoisomerasa II*, lo que sugiere que la mayoría de los adenocarcinomas gástricos con amplificación de HER-2/*neu* pueden ser sensibles a fármacos inhibidores de la *topoisomerasa II*, como el etopósido y la doxorubicina.

Por lo tanto, la identificación de la amplificación de HER-2/*neu* en el cáncer gástrico permite distinguir dos grupos pronósticos distintos con abordajes terapéuticos diferenciales, al actuar no sólo como factor pronóstico independiente sino como factor predictivo de la respuesta al tratamiento. Su análisis junto con otras alteraciones moleculares permitirá en un futuro próximo ampliar el espectro de subtipos moleculares del cáncer gástrico, lo que aumentará la sensibilidad y la especificidad de los sistemas de estadificación, y permitirá una aproximación mayor al concepto de medicina individualizada.

Estas bases moleculares del cáncer gástrico tienen un interés máximo no sólo en el campo de la biología molecular sino también en la oncología transicional, ya que han permitido clasificar el cáncer gástrico además de por su histología (bien diferenciado y pobremente diferenciado; intestinal y difuso) por su perfil de expresión molecular.

Puntos clave

- La inestabilidad de microsatélites es la alteración más precoz en la oncogénesis del cáncer gástrico, sobre todo en el tipo intestinal, detectándose ya en la fase de gastritis-metaplasia intestinal, lo cual apoya la idea de que la metaplasia intestinal es una lesión premaligna del cáncer gástrico de tipo intestinal.

Puntos clave

- La inactivación del gen *cadherina-E* es una aberración precoz y juega un papel importante en los casos de cáncer gástrico difuso familiar y esporádicos.
- La amplificación de HER-2/*neu* es una alteración que tiene importancia en la fase de proliferación y diferenciación celular, necesaria para la expansión clonal, e interfiere en la expresión génica mediante un mecanismo de deacetilación de histonas.
- La determinación de la amplificación de HER-2/*neu* es, entre los distintos sistemas de clasificación molecular del cáncer gástrico, la que actualmente permite una clasificación pronóstica y predictiva más útil frente a otros factores clásicos de estadificación.

Lecturas recomendadas

- Chan AO. E-cadherin in gastric cancer. World J Gastroenterol 2006;12:199-203.
- Cui DX, Zhang L, Yan XJ al. A microarray-based gastric carcinoma prewarning system. World J Gastroenterol 2005; 11:1273-82.
- Fuentes-Pananá E, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C. Infection, inflammation and gastric cancer. Salud Publica Mex 2009;51:427-33.
- Lee JW, Soung YH, Kim SY et al. ERBB2 kinase domain mutation in a gastric cancer metastasis. APMIS 2005;113: 683-7.
- Mateus AR, Seruca R, Machado JC et al. EGFR regulates RhoA-GTP dependent cell motility in E-cadherin mutant cells. Hum Mol Genet 2007;16:1639-47.
- Noguchi T, Wirtz HC, Michaelis S, Gabbert H and Mueller W. Chromosomal imbalances in gastric cancer correlation with histologic subtypes and tumor progression. Am J Clin Pathol 2001;115:828-34.
- Nørsett KG, Lægreid A, Midelfartb H et al. Gene Expression based classification of gastric carcinoma. Cancer Letters 2004;210:227–37.
- Persson C, Engstrand L, Nyrén O et al. Interleukin 1-beta gene polymorphisms and risk of gastric cancer in Sweden. Scand J Gastroenterol 2009;44:339-45.
- Raziee HR, Kermani AT, Ghaffarzadegan K, Shakeri MT, Ghavamnasiri MR.. HER-2/*neu* Expression in resectable gastric cancer and its relationship with histopathologic subtype, grade, and stage. Iran J of Basic Med Sci 2007;2:139-45.
- Smith MG, Hold GL, Tahara E and El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006;12:2979-2990.
- Tanner M, Hollmén M, Junttila T et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. Ann Oncol 2005;16:273–8.
- Wu WK, Tse TT, Sung JJ, Li ZJ, Yu L, Cho CH. Expression of ErbB receptors and their cognate ligands in gastric and colon cancer cell lines. Anticancer Res 2009;29:229-234.
- Yasui W, Sentani K, Motoshita J, Nakayama H. Molecular pathobiology of gastric cancer. Scand J Surg 2006;95:225–231.
- Zhang HY, Fang JY. Molecular staging of gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:856–60.

10 Taller práctico de interpretación por inmunohistoquímica de HER-2 en el carcinoma gástrico

E. García García, C. Gómez Martín y F. López-Ríos

DEFINICIONES

- **Fase preanalítica:** fase que precede al análisis de un biomarcador. Es muy importante, porque de su idoneidad depende el análisis posterior.
- **Fase analítica:** fase propiamente dicha del análisis de un biomarcador. Esta fase es más fácil de automatizar y estandarizar.
- **Fase postanalítica:** fase de interpretación. Es probablemente la fase responsable de la mayor cantidad de resultados erróneos en la determinación de HER-2 en los estudios recientes de carcinoma de mama.

Introducción

El porcentaje de pacientes con carcinoma gástrico que presentan sobreexpresión de HER-2 determinada por inmunohistoquímica (IHC) es de aproximadamente un 19%. Dicha alteración es heterogénea en hasta el 30% de las ocasiones y afecta casi exclusivamente a los carcinomas gástricos de tipo intestinal. Después de la publicación de los resultados del ensayo ToGA, se recomienda realizar el estudio de HER-2 en todos los carcinomas gástricos avanzados que vayan a ser subsidiarios de tratamiento anti-HER-2. Aunque todavía no hay datos publicados, cierta información preliminar podría apuntar a que el uso de la biopsia endoscópica identifica mejor la heterogeneidad de la sobreexpresión que cuando se emplea la muestra procedente de una pieza quirúrgica. La prueba se debe realizar de forma urgente con un primer cribado mediante inmunohistoquímica, siguiendo los métodos estandarizados y validados. La hibridación se reserva de momento para los casos 2+, no siendo necesario confirmar las positividades intensas (3+). Se recomienda el empleo de *kits* de immunohistoquímica certificados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y/o la Agencia Europea y la participación en controles de calidad externos. Hay que recordar que los criterios de lectura son algo diferentes de los utilizados clásicamente en el carcinoma de mama.

Descripción del algoritmo

La sobreexpresión de HER-2 en el carcinoma gástrico

Los primeros trabajos sobre la amplificación del gen *HER-2* y su sobreexpresión proteica fueron publicados en 1986. Desde entonces multitud de estudios han confirmado la presencia de amplificación y sobreexpresión de este oncogén y del receptor que codifica en el cáncer gástrico. Si seleccionamos los estudios que incluyen más de 100 casos, obtenemos una cohorte de aproximadamente 6.500 casos, lo que unido a los 3.807 casos incluidos en el estudio ToGA, aporta información sobre la incidencia de sobreexpresión de HER-2 en una población de más de 10.000 pacientes. Existe un intervalo muy amplio de positividades entre los diferentes estudios que va desde el 8,25 hasta el 53,4%. La explicación de esta disparidad es multifactorial y parece deberse, entre otros motivos, a las diferentes poblaciones estudiadas en cada trabajo, al empleo de técnicas diagnósticas no estandarizadas y al diferente criterio de interpretación de los resultados de la tinción inmunohistoquímica empleado por los investigadores. Si establecemos una media ponderada, el porcentaje de pacientes con cáncer gástrico que presentan sobreexpresión de HER-2 determinada por inmunohistoquímica es del 19%. El análisis de las muestras

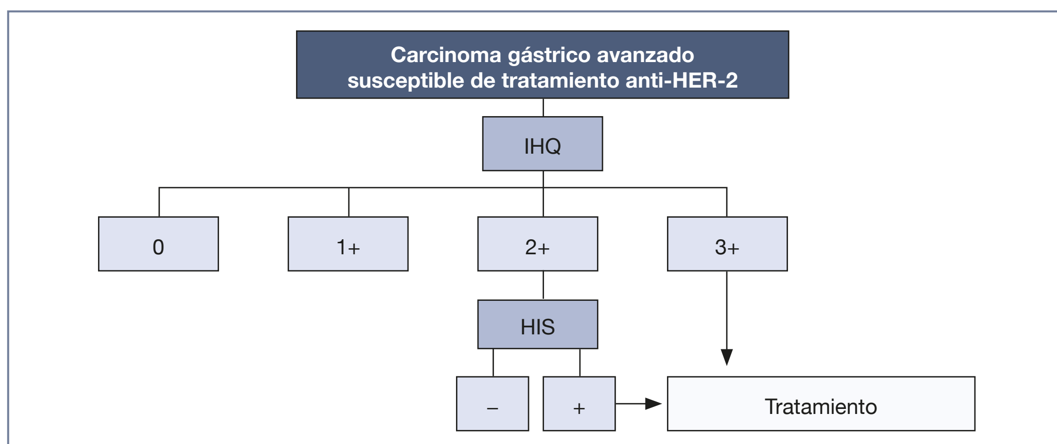


Figura 10-1. Determinación de HER-2. Fase postanalítica (interpretación) basada en *Virchows Arch 2010;457: 299-307.*

HIS: hibridación *in situ*; IHQ: inmunohistoquímica.

incluidas en el estudio ToGA reveló una tasa de sobreexpresión de entre el 10,39% y el 11,26% -según el tipo de muestra: endoscópica o pieza quirúrgica- y considerando los casos con resultado 2+ y 3+, empleando una interpretación centralizada de las muestras y de acuerdo con unos criterios previamente establecidos de manera específica para la determinación de HER-2 en el cáncer gástrico. La sobreexpresión es casi exclusiva de los carcinomas gástricos de tipo intestinal.

Por último, un aspecto que diferencia el cáncer gástrico del cáncer de mama y que no debemos desdeñar es la heterogeneidad en la expresión y la amplificación de *HER-2* en el primero. Aunque no deja de ser otro tema polémico y de debate científico con diferentes cartas en revistas especializadas, numerosos grupos científicos han demostrado, tanto en estudios de inmunohistoquímica como de hibridación, la heterogeneidad en la alteración de HER-2 (30% de los casos aproximadamente) y la posibilidad que esto conlleva de falsos negativos o de ausencia de correlación entre dos muestras de la misma neoplasia determinadas por técnicas diferentes.

La concordancia entre sobreexpresión y amplificación de HER-2 en el carcinoma gástrico

Al igual que ocurrió con anterioridad en los estudios en el cáncer de mama, la concordancia entre la sobreexpresión del receptor HER-2 y la presencia de amplificación del gen *HER-2* ha sido motivo de cierta controversia.

En un trabajo publicado en 1990 se objetivó en algún carcinoma gástrico la existencia de sobreexpresión proteica sin amplificación del gen. Estos resultados plantearon la posibilidad de que la amplificación del oncogén no fuese el principal mecanismo por el cual se produce la sobreexpresión del receptor en la membrana celular, pudiendo estar implicados otros sucesos postranscripcionales o mecanismos de activación de la transcripción por otros genes diferentes. Más recientemente se han publicado los resultados de diversos estudios que emplean métodos de IHQ y la hibridación fluorescente *in situ* (FISH: *fluorescence in situ hybridization*) estandarizados y que han permitido aclarar la correlación existente entre la sobreexpresión proteica y la amplificación génica de *HER-2*. De estos trabajos se deduce que cuando se realiza un análisis correcto de concordancia los resultados de ambas técnicas coinciden en un porcentaje elevado de casos, entre un 86,9% y un 96,4%. Los resultados de estos estudios parecen indicar que, al igual que ocurre en el cáncer de mama, la amplificación del oncogén *HER-2* determina la sobreexpresión proteica del receptor HER-2.

Aún más recientemente se ha conocido la correlación entre los resultados de la IHQ y la FISH en los 3.807 pacientes incluidos en el ensayo ToGA. Aunque todos los casos fueron evaluados de manera centralizada y siguiendo unas directrices de consenso previamente establecidas, la concordancia entre ambas técnicas alcanzó sólo el 87,5%. A pesar de ser un resultado similar a los previamente publicados, en este estudio se evidenció un porcentaje elevado de casos con IHQ negativa (0,1+)

pero con amplificación del gen *HER-2* (23% de los casos). Este porcentaje es similar al de los pacientes con IHQ positiva débil (2+) (26%) y muy superior a lo establecido en las guías de evaluación de HER-2 en cáncer de mama (0%-8%). Estos datos nuevos han cuestionado otra vez la relación directa entre la amplificación de *HER-2* y su sobreexpresión proteica y su similitud con lo descrito para el carcinoma de mama.

En cualquier caso, desde un punto de vista práctico, se recomienda empezar estudiando HER-2 en los pacientes con carcinoma gástrico avanzado mediante inmunohistoquímica. La realización de la hibridación se reserva a los casos 2+. Los casos 3+ y los carcinomas 2+ que resulten amplificados por FISH recibirán tratamiento (Fig. 10-1).

Afortunadamente, a pesar de lo anteriormente comentado, nos encontramos en una situación privilegiada respecto a la vivida en el carcinoma de mama, en la que tuvieron que pasar años para establecer una guía de consenso.

Fase preanalítica

En general las recomendaciones son similares a las propuestas en las guías previas de consenso para la determinación de HER-2 en el carcinoma de mama. Tanto las muestras obtenidas por biopsia endoscópica como las procedentes de la resección quirúrgica son adecuadas para la determinación de HER-2. Aunque todavía no hay datos publicados, cierta información preliminar podría apuntar a que el uso de la biopsia endoscópica identifica mejor la heterogeneidad de la sobreexpresión.

Fase analítica

En general las recomendaciones son similares a las propuestas en las guías previas de consenso para la determinación de HER-2 en el carcinoma de mama. Se recomienda el empleo de *kits* diagnósticos certificados por FDA y/o la Agencia Europea y la participación en los controles de calidad externos. En la figura 10-2 se muestran algunos ejemplos.

Fase postanalítica (interpretación)

Si nos centramos en el método de lectura propuesto, éste difiere del consensuado en el carcinoma de mama y empleado hasta este momento. El método propuesto se resume en la tabla 10-1 y en la figura 10-1.

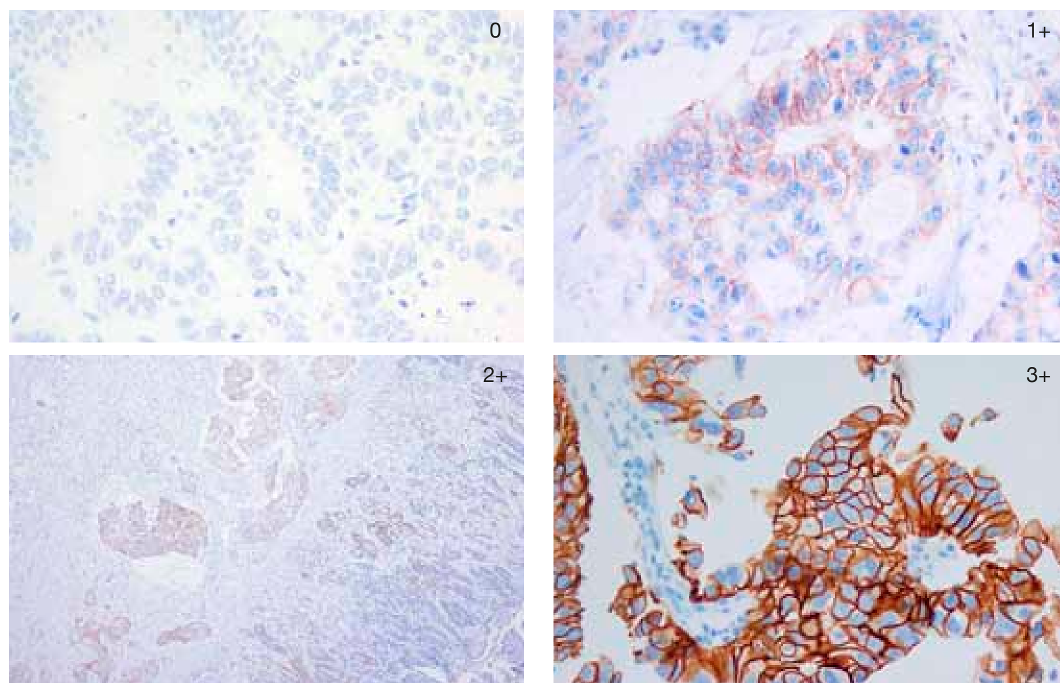


Figura 10-2. Inmunohistoquímica de HER-2.

Tabla 10-1. Método de lectura propuesto para el carcinoma gástrico

Negativo (0)	Ausencia de tinción o tinción en menos del 10% de las células (piezas quirúrgicas)[a]
Negativo (1+)	Tinción de membrana, al menos lateral, casi imperceptible (visible sólo con el objetivo de 40x) en más del 10% de las células (piezas quirúrgicas)[a]
Indeterminado (2+)	Tinción de membrana, al menos lateral, débil-moderada (visible con los objetivos de 10x-20x) en más del 10% de las células (piezas quirúrgicas)[a]
Positivo (3+)	Tinción de membrana, al menos lateral, intensa (visible con los objetivos de 2,5x-5x) en más del 10% de las células (piezas quirúrgicas)[a]

[a] En las biopsias endoscópicas se consideran positivos los nidos tumorales de al menos cinco células, independientemente del porcentaje de tinción (por ejemplo, menos del 10%).

Aplicaciones prácticas

Se debe realizar la determinación de HER-2 en todos los carcinomas gástricos y de la unión gastroesofágica que vayan a ser subsidiarios de tratamiento anti-HER-2. La prueba se realizará de forma urgente con un primer cribado mediante inmunohistoquímica, siguiendo los métodos estandarizados y validados. La hibridación se reserva de momento para los casos 2+, no siendo necesario confirmar las positividades intensas (3+). Hay que recordar que los criterios de lectura son algo diferentes de los utilizados clásicamente en el carcinoma de mama.

Puntos clave

- La sobreexpresión proteica de HER-2 es heterogénea en el carcinoma gástrico (30%).
- Fase preanalítica: aunque todavía no hay datos publicados, cierta información preliminar podría apuntar a que el uso de la biopsia endoscópica identifica mejor la heterogeneidad de la sobreexpresión.
- Fase analítica: se recomienda el empleo de *kits* diagnósticos certificados por la FDA y/o la Agencia Europea y la participación en los controles de calidad externos.
- Fase postanalítica: los criterios de interpretación son diferentes de los utilizados hasta ahora para el carcinoma de mama.
- El algoritmo propuesto recomienda empezar estudiando HER-2 en los pacientes con carcinoma gástrico avanzado con la inmunohistoquímica. La realización de la hibridación se reserva a los casos 2+. Los pacientes con carcinomas 2+ que resulten amplificados por hibridación *in situ* y los carcinomas 3+ recibirán tratamiento.

Lecturas recomendadas

- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-97.
- Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. Br J Cancer 2009;100: 487-93.
- García-García E, Gómez-Martín C, Angulo A et al. Hybridization for HER2 testing in gastric carcinoma: a comparison of fluorescence in situ hybridization with a novel fully automated dual-color silver in situ hybridization. Histopathology 2011; 59:8-17.
- Gómez Martín C. Importancia pronóstica y predictiva del estudio del oncogén *HER-2* en adenocarcinomas gástricos. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 2010.
- Hofmann M, Stoss O, Shi D et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008;52:797-805.
- Rüschoff J, Dietel M, Baretton G et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. Virchows Arch 2010;457:299-307.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:118-45.

11 Marcadores moleculares de valor predictivo en la quimioterapia neoadyuvante del cáncer gástrico

R. Carrión Galindo

DEFINICIONES

- **Biomarcador:** característica que puede ser objetivamente medida y valorada como un indicador de un proceso biológico normal, mecanismo patogénico o respuesta farmacológica.
- **Biomarcador pronóstico:** el que refleja la evolución de una enfermedad independientemente del tratamiento.
- **Biomarcador predictivo:** el que indica la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado.

Introducción

La quimioterapia preoperatoria se ha convertido en parte integrante del tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado dada la baja probabilidad de resección quirúrgica R0 (resección completa con márgenes negativos). Sin embargo, aun en los casos quirúrgicamente resecables, la probabilidad de supervivencia a los cinco años apenas supera el 40%. Es más, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad es muy similar a la de supervivencia global, lo que da una idea de la agresividad biológica de estos tumores. Por ello, resulta importante en la práctica clínica, considerar la presencia de factores pronósticos que permitan una evaluación más óptima de la agresividad de los carcinomas gástricos resecables quirúrgicamente.

Los niveles séricos de los biomarcadores están siendo cada vez más investigados por su capacidad para predecir la respuesta al tratamiento y porque posibilitan el establecimiento de nuevas dianas terapéuticas que permitirán el desarrollo de regímenes de tratamiento individualizado. Sin embargo, los estudios con biomarcadores requieren de un diseño y un análisis estadístico muy riguroso que implica la integración en ensayos clínicos aleatorizados y análisis multifactorial con la incorporación de los factores pronósticos ya conocidos. A día de hoy tenemos el gran reto de resolver cuestiones como la medición de los biomarcadores, la interpretación y reproductibilidad de los resultados. Las recomendaciones de *Investigational Drug Steering Commitee* (IDSC) del *National Cancer Institute Cancer Therapy and Evaluation Program* (NCI CTEP) incluyen la utilización de biomarcadores en los ensayos clínicos iniciales, aunque también alertan y en cierto modo desalientan acerca de la selección de los pacientes de forma prospectiva en base a un biomarcador (a menos que ya haya sido validado experimental y clínicamente), excepto en diseños específicos.

Los factores que inciden sobre las vías metabólicas del 5-fluorouracilo (5-FU) y las enzimas reparadoras del ácido desoxirribonucleico (ADN) son los biomarcadores más prometedores, si bien en la actualidad ninguno tiene utilidad clínica en el contexto de la quimioterapia neoadyuvante del cáncer gástrico.

Descripción del algoritmo

La quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en parte integrante del tratamiento inicial de una mayoría de casos de cáncer gástrico localmente avanzado a partir de los buenos resultados aportados por el ensayo clínico MAGIC. La utilización perioperatoria de una combinación de epirubicina, cisplatino y 5-FU se asoció a una reducción del 25% en el riesgo de muerte con un incremento en el porcentaje de pacientes vivos a los 5 años del 23% (para los no tratados con quimioterapia) al 36% (tratados con quimioterapia). El uso de la quimioterapia preoperatoria se asoció a tumores más pequeños y con un estadio según la clasificación TNM más favorable. Por tanto, parece demostrado el

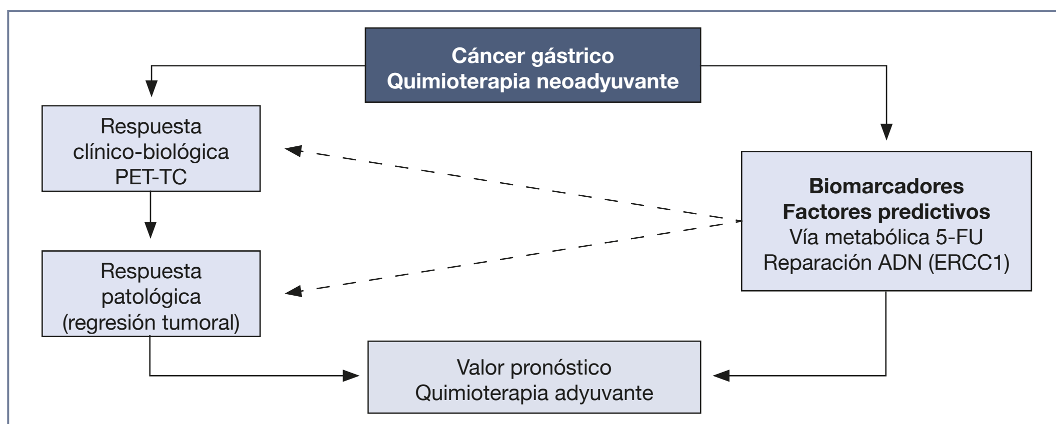


Figura 11-1. Relación entre factores predictivos (biomarcadores propios del tumor) y su influencia sobre la respuesta al tratamiento.

5-FU: 5-fluorouracilo; PET-TC: tomografía por emisión de positrones *(positron emission tomography)*-tomografía computarizada.

efecto reductor de la extensión locorregional tumoral (*downstaging*) gracias a la quimioterapia, tal y como se ha comprobado en otros tumores.

Pero, sin embargo, no todos los pacientes se benefician por igual. El ensayo MAGIC estableció que en los pacientes más jóvenes (edad inferior a 60 años), asintomáticos y aquellos que tuvieron tumores de la unión esofagogástrica fueron en los que más redujo el riesgo de muerte gracias a la quimioterapia.

En un intento de establecer *a priori* qué pacientes se van a beneficiar (y cuánto) de la quimioterapia neoadyuvante (y/o de la radioterapia) se han estudiado diferentes variables que proceden de dos fuentes:

- Biomarcadores tumorales para determinar el grado de sensibilidad a los tratamientos (biomarcadores predictivos).
- Tejidos del paciente para establecer perfiles farmacogenómicos (tolerancia-toxicidad de los tratamientos).

El primer grupo es el que se trata en los siguientes párrafos, pero no podemos olvidar el indudable interés del segundo grupo, en estrecha relación con el primero.

Una llamada previa de atención a la complejidad metodológica de la investigación de los biomarcadores. De las miríadas de publicaciones hechas sobre supuestos biomarcadores con valor diagnóstico, pronóstico o predictivo en los últimos años, apenas unos pocos han alcanzado la categoría de uso clínico habitual. Se han señalado los sesgos inherentes a la investigación observacional inicial y los problemas propios del uso de sujetos, especímenes, muestras y procedimientos, que requieren una comunicación trasparente de los métodos y un análisis estadístico específico. Se ha destacado también la necesidad de integrar este tipo especial de estudios en los ensayos clínicos convencionales (experimentales), además de apoyar iniciativas corporativas (bancos de tejidos-muestras, colaboración para metaanálisis con datos individuales).

Pero, ¿cómo se mide o se cuantifica el grado de respuesta a la quimioterapia de una forma más precisa? (Fig. 11-1). Al contrario que en otros tumores, el valor (predictivo-pronóstico) del grado de respuesta histológica en el cáncer gástrico es cuando menos discutible. Mientras que hay grupos que defienden su utilidad en asociación con otras variables evolutivas (supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global), otros encuentran de dudoso valor la respuesta histológica como variable sustituta o subrogada (*surrogate*) del beneficio que aporta la quimioterapia neoadyuvante. Se trata de estudios observacionales y utilizan definiciones diferentes de la respuesta histológica, pero el estudio de Mansour incorpora un modelo multifactorial en el que los datos histológicos determinantes de la evolución son el estado ganglionar y la presencia de infiltración vascular-perineural, pero no la respuesta histológica.

Un factor a considerar es que el objetivo inmediato de la quimioterapia neoadyuvante no es la limitación del esfuerzo quirúrgico (como en el cáncer de mama) sino la reducción del riesgo de recaída locorregional y/o a distancia. Los fenómenos de *downstaging* o de respuesta histológica sólo son variables sustitutas que de forma indirecta reflejan el impacto sobre el riesgo de recidiva, de metástasis o de ambas.

Con los datos actuales, la ausencia de una respuesta histológica no permite descartar un efecto beneficioso de la quimioterapia neoadyuvante.

Un segundo parámetro clínico-biológico que se ha propuesto como marcador predictivo es la respuesta precoz a la PET. Las publicaciones del grupo alemán (Munich, Heidelberg) avalan su utilidad por su estrecha relación con la respuesta histológica. Sin embargo, una publicación posterior del mismo grupo cuestiona el valor *per se* de la respuesta metabólica cuando en un modelo multifactorial dicho parámetro se incorpora a los otros factores histológicos y/o de extensión ya conocidos (en este caso también la respuesta histológica). Hay que considerar por otra parte que un 25-30% de los pacientes no capta el radiotrazador o su nivel de actividad metabólica es muy bajo.

Los marcadores biomoleculares resultan fascinantes por su base biológica y el prometedor futuro que se vislumbra, pero en el momento actual ninguno de los citados en la literatura médica tiene una aplicación clínica directa en el escenario de la quimioterapia neoadyuvante del cáncer gástrico. Han sido investigados aspectos moleculares o genéticos (polimorfismos), transcripcionales (expresión de ácido ribonucleico mensajero [ARNm]) y también la expresión de la proteína correspondiente.

Marcadores relacionados con las vías metabólicas del 5-FU

Cuando el 5-FU entra en las células se trasforma (5-FdUMP) y se une a la timidilato sintetasa para bloquear así la síntesis del nucleótido timidínico y por tanto del ADN. Su papel en el tratamiento de los tumores digestivos ha sido muy bien contrastado en las últimas décadas. Además profármacos del 5-FU (capecitabina) se han hecho habituales en todos los protocolos de quimioterapia, por lo que la actividad de las enzimas que intervienen en la activación del 5-FU podría tener una relación directa con la eficacia de estos citostáticos.

Los estudios de polimorfismo en la región 3'-UTR del gen de la timidilato sintetasa han demostrado cómo algunos grupos (en función de la presencia o ausencia de un fragmento de 6 pares de bases: +6bp o -6bp) obtienen unos porcentajes más altos de respuesta a la quimioterapia y también una evolución más favorable en los genotipos -6/-6 y -6/+6 que en los +6/+6. En efecto, la deleción del fragmento 6bp hace más inestable el ARNm, de alguna forma ralentiza la transcripción y síntesis de la timidilato sintetasa intracelular. Quizá por factores étnicos (además de los puramente metodológicos), investigadores orientales confirman estos resultados pero grupos occidentales no los ratifican.

El posible papel del polimorfismo de una región promotora (*enhancer*) del gen de la timidilato sintetasa (TSER o 5'-UTR) y el de la citada 3'-UTR ha sido revisado por Kawakami, quien también insinúa el factor desfavorable de un genotipo asociado a un incremento de la expresión de la timidilato sintetasa. Con todo, al igual que los estudios referidos al polimorfismo de la dihidropirimidín deshidrogenasa (DPD), poco puede concluirse de forma definitiva. Este punto ha sido extensamente revisado, si bien centrándose en el tumor colorrectal, en una reciente revisión.

La expresión de estas mismas proteínas (enzimas) de la vía metabólica del 5-FU produjo a lo largo de los últimos 15 años resultados no contrastados que perfilan un tipo de tumor altamente sensible al 5-FU con baja expresión de la timidilato sintetasa, alta expresión de la timidina fosforilasa y baja expresión de la dihidropirimidín deshidrogenasa.

Marcadores relacionados con las vías de reparación del ADN

En estrecha relación con el apartado anterior, este grupo de marcadores refleja la sensibilidad del tumor a los agentes alquilantes, especialmente al cisplatino, caracterizados por la formación de puentes entre las cadenas de ADN lo que inhibe su síntesis y transcripción. Si bien, los mecanismos de resistencia al cisplatino son complejos, la vía de la Reparación por Excisión de Nucleótidos resulta seguramente la más importante y, dentro de ella, el grupo enzimático de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1 denominado *excision repair cross complementing-group 1* (ERCC1) tiene un papel protagonista. Con él, el ERCC2 (también llamado gen D del xeroderma pigmentoso o XPD [*xeroderma pigmentosum group D gene*]) facilita el reconocimiento de la molécula de ADN dañada.

En estudios genéticos se han identificado algunos polimorfismos (no sólo en tumores gástricos) que correlacionan un incremento en la capacidad de reparación del ADN con una mayor resistencia al tratamiento con quimiorradioterapia. Revisados por Fareed cabe destacar el estudio de Zárate que concluye que el genotipo Lys/Lys dentro del polimorfismo Lys751Gln (un cambio aislado del nucleótido A que pasa a C, y conduce a que la lisina cambie a glicina en el codón 751 del gen XPD) se asocia a un mayor riesgo de recaída. Sin embargo, los estudios resultan contradictorios y se esperan nuevos resultados de ensayos prospectivos.

Además de los polimorfismos, los niveles de expresión de ARNm orientan en la misma dirección, es decir, que el aumento de la expresión de estos grupos enzimáticos se asocia a menores índices de respuesta y reducción de los intervalos de supervivencia. De nuevo las conclusiones sugieren la necesidad de ensayos clínicos específicamente orientados a confirmar tales hipótesis. Otros investigadores han determinado directamente la expresión de las proteínas por técnicas de inmunohistoquímica, y así Kwon y su grupo concluyen que la expresión de ERCC1 podría tener un valor predictivo y pronóstico en un grupo de pacientes con cáncer gástrico y tratados de manera uniforme. El estudio de Fareed compara un centenar de pacientes con tumores gastroesofágicos tratados con cisplatino y confirma que el aumento de la expresión nuclear del complejo ERCC1 se asoció a índices de regresión tumoral bajos y a menor supervivencia.

El mismo grupo de Kwon, no pudo demostrar el valor de la expresión de la glutatión S-transferasa P1 implicada en la protección del ADN y por ende en la resistencia al platino, en cuya desactivación colabora. Resultados opuestos a los obtenidos por otros grupos con estudios de polimorfismos.

Marcadores de apoptosis

La survivina es una proteína antiapoptótica cuya expresión parece relacionada con la resistencia al cisplatino. Los resultados observados parecen confirmar ese extremo de nuevo a partir de estudios retrospectivos. Un reciente estudio no demuestra una relación entre la expresión de survivina y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, aunque los niveles de expresión previos al tratamiento sí guardan relación con la supervivencia (se propone como un factor pronóstico y no tanto como predictivo). La expresión de la proteína Bax (como factor proapoptótico) y de la ciclooxigenasa-2 (como antiapoptótico) se han implicado también como factores predictivos o pronósticos en cortas series de tumores esófago-gástricos.

Factores de transcripción. Otros reguladores del ciclo celular

Seguramente el factor más estudiado es la proteína del gen supresor p53 que con frecuencia está mutado en muchos tumores (lo que dificulta la degradación de la proteína y produce su acumulación, de ahí que el aumento en su expresión esté correlacionado con la presencia de la mutación del gen). Su ausencia (cuando no hay mutación del gen) se ha asociado con respuestas favorables, pero de nuevo existen resultados contradictorios.

Por otra parte, en un análisis multifactorial de varios polimorfismos, un genotipo de la ciclina D1 y otro del gen antagonista del receptor de la interleucina-1 se asociaron de forma estadísticamente significativa con la supervivencia.

Marcadores de hipoxia o angiogénesis

Ambos fenómenos están vinculados en el crecimiento tumoral a través del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1 [*hypoxia inducible factor-1*]). La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) se ha relacionado directamente con un mayor riesgo de recidiva, pero los resultados han sido contradictorios en las sucesivas publicaciones.

Aplicaciones prácticas

Los estudios pronósticos con biomarcadores exigen un diseño riguroso y deberían estar integrados en estudios prospectivos (sobre todo ensayos clínicos aleatorizados). Los marcadores biomoleculares resultan fascinantes por su base biológica y el prometedor futuro que se vislumbra, pero en el momento actual ninguno de los citados en la literatura médica tiene una aplicación clínica directa en el escenario de la quimioterapia neoadyuvante del cáncer gástrico.

Puntos clave

- No hay biomarcadores predictivos establecidos que permitan personalizar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante de los pacientes con cáncer gástrico.
- Entre los marcadores candidatos destacan los implicados en la respuesta celular a la quimioterapia (vía metabólica del 5-FU y grupos enzimáticos responsables de la reparación del ADN, como el ERCC1).
- Se requieren estudios integrados en ensayos clínicos prospectivos con posterior validación en grupos diferentes de casos para optimizar la utilidad clínica de los biomarcadores moleculares.

Lecturas recomendadas

- Becker K, Mueller JD, Schulmacher et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer 2003;98:1521-30.
- Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points – the challenge of statistical validation. Nat Rev Clin Oncol 2010;7:309-317.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.
- Fareed KR, Al-Attar A, Soomro IN et al. Tumour regression and ERCC1 nuclear protein expression predict clinical outcome in patients with gastro-esophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Br J Cancer 2010;102:1600-7.
- Fareed KR, Ilyas M, Kaye PV et al. Tumour regression grade (TRG) analyses in patients with resecable gastro-esophageal adenocarcinomas treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy. Histopathology 2009;55:399-406.
- Fareed KR, Kaye P, Soomro IN et al. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer. Gut 2009;58:127-43.
- Goekkurt E, Hoehn S, Wolschke C et al. Polymorphisms of gluthatione S-transferase (GST) and thymidylate synthase (TS) – novel predictors for response and survival in gastric cancer patients. Br J Cancer 2006;94:281-6.
- Gossage L, Madhusudan S. Current status of excision repair cross complententing-group 1 (ERCC1) in cancer. Cancer Treat Rev 2007;33:565-77.
- Kawakami K, Graziano F, Watanabe G et al. Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. Clin Cancer Res 2005,11:3778-83.
- Keam B, Im SA, Han SW et al. Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer: Results of phase II study and comprehensive analysis of polymorphisms as a predictive and prognostic marker. BMC Cancer 2008;8:148.
- Kwon HC, Roh MS, Oh SY et al. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. Ann Oncol 2007;18:504-9.
- Lordick F, Ott K, Krause BJ et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. Lancet Oncol 2007;8:797-805.
- Lurje G, Manegold PC, Ning Y, Pohl A, Zhang W, Lenz HJ. Thymidylate synthase gene variations: predictive and prognostic markers. Mol Cancer Ther 2009,8:1000-7.
- Mansour JC, Tang L, Shah M et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? Ann Surg Oncol 2007;14:3412-8.
- McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). Br J Cancer 2005;93:387-91.
- Ott K, Hermann K, Lordick F et al. Early metabolic response evaluation by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography allows in vivo testing of chemosenstivity in gastric cancer: long-term results of a prospective study. Clin Cancer Res 2008;14:2012-8.
- Persiani R, Rausei S, Biondi A, D'Ugo D. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: how should we measure the efficacy? Ann Surg Oncol 2009;16:1077-9.
- Ransohoff DF, Gourlay ML. Sources of bias in specimens for research about molecular marker for cancer. J Clin Oncol 2010;28:698-704.
- Riley RD, Sauerbrei W, Altman DG. Prognostic markers in cancer: the evolution of evidence from single studies to meta-analysis, and beyond. Br J Cancer 2009;100:1219-29.
- Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K et al. Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy. J Clin Oncol 2006;24:1883-91.
- Stocker G, Ott K, Henningsen N et al. Cyclin D1 and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms are associated with prognosis in neoadjuvant-treated gastric carcinoma. Eur J Cancer 2009;45:3326-35.
- Wallböhner D, Drebber U, Schneider PM. Survivin expression in gastric cancer: association with histomorphological response to neoadjuvant therapy and prognosis. J Surg Oncol 2009;99:409-413.
- Wei J, Zou Z, Qian X et al. ERCC1 mRNA levels and survival of advanced gastric cancer patients treated with a modified FOLFOX regimen. Br J Cancer 2008;98:1398-402.
- Zárate RN, Arias F, Bandrés E, Cubedo E, Malumbres R, García-Foncillas J. Xeroderma pigmentosum group D 751 polymorphism as a predictive factor in resected gastric cancer treated with chemo-radiotherapy. World J Gastroenterol 2006;12:6032-6.

12 Búsqueda de tumores sincrónicos y metacrónicos ante un paciente con cáncer gástrico. ¿Cuándo está indicada?

J. L. Martínez Porras

DEFINICIONES

- **Cáncer gástrico precoz:** cáncer gástrico confinado a la mucosa o submucosa, independientemente del compromiso ganglionar.
- **Tratamiento endoscópico:** aplicación de métodos endoscópicos, resección mucosa o disección submucosa, para el tratamiento del cáncer gástrico precoz.
- **Lesiones sincrónicas:** definidas como las lesiones detectadas dentro del primer año del diagnóstico.
- **Lesiones metacrónicas:** definidas como las lesiones detectadas después del primer año del diagnóstico.

Introducción

El desarrollo de la endoscopia digestiva en los últimos años ha incrementado el diagnóstico del cáncer gástrico precoz (CGP) y las opciones terapéuticas del mismo mediante nuevas técnicas como la resección mucosa o la disección submucosa. Estas técnicas, menos invasivas que la cirugía convencional, respetan gran parte de la mucosa gástrica y es fundamental en la detección de lesiones sincrónicas y metacrónicas, según los criterios de Moertel. La incidencia de cánceres precoces sincrónicos múltiples oscila entre el 4 y el 11%, y la de metacrónicos del 4% acumulativo por año, contrastando con la recurrencia del cáncer gástrico precoz posgastrectomía parcial, la cual es solo del 2,4% a los 5 años.

El cáncer gástrico precoz sincrónico y metacrónico tiende a derivar siempre del mismo tercio del estómago que la lesión primaria y generalmente tiene las mismas características histopatológicas, aunque existen los llamados tumores de colisión, en los cuales se encuentran neoplasias con modalidades diferentes, ya sea con otro adenocarcinoma, un linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas; MALT: *mucosa-associated lymphoid tissue*) o tumores estromales.

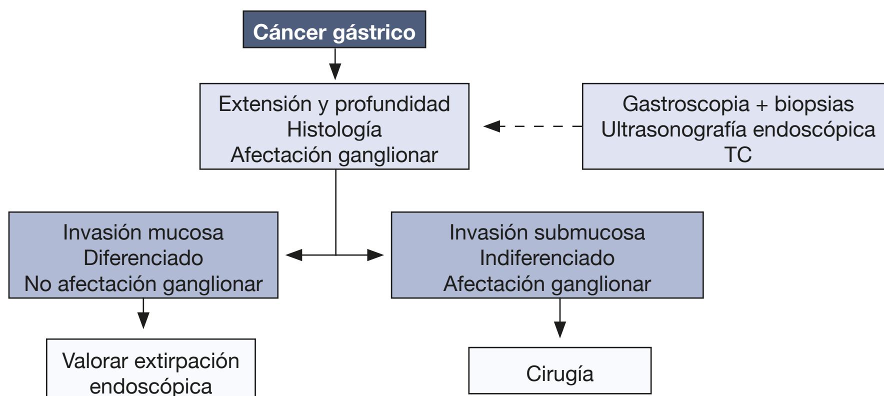
Descripción del algoritmo

En 1962, la Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva estableció el concepto de cáncer gástrico precoz, confinado a la mucosa o submucosa, independientemente del compromiso ganglionar. Esta definición refleja un subtipo de cáncer gástrico con un pronostico favorable comparado con el cáncer invasivo que se extiende más allá de la submucosa, determinando la actitud terapéutica. Sin la aplicación de ningún tratamiento, más de 60 % de los CGP progresan a enfermedad avanzada en 5 años. La supervivencia en el CGP alcanza cifras de 90-100% a los 5 años tras su resección quirúrgica frente a 15-44% en los casos más avanzados o con ganglios positivos.

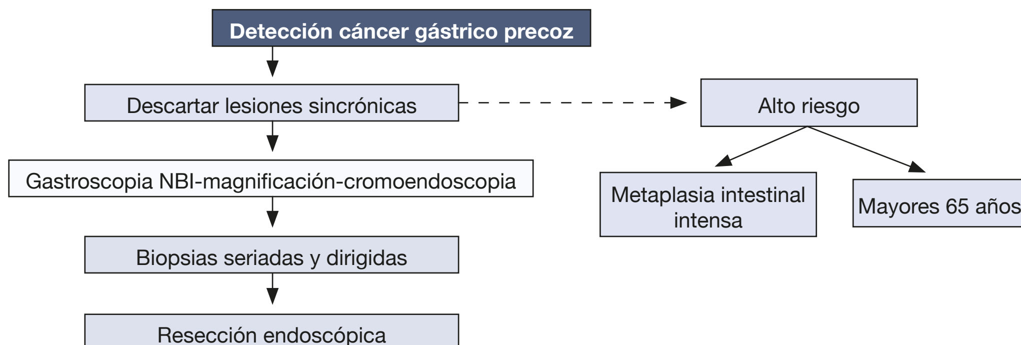
Tratamiento endoscópico del cáncer gástrico precoz

Es fundamental determinar cuáles son los pacientes con CGP que pueden beneficiarse de tratamientos menos invasivos, como el tratamiento endoscópico mediante resección mucosa o disección submucosa, sin modificación de la supervivencia frente al tratamiento quirúrgico convencional. Es indispensable una selección estricta de los pacientes, debiéndose realizar estos tratamientos endoscópicos en aquellos pacientes

Algoritmo 1: factores que determinan la actitud quirúrgica o endoscópica frente al cáncer gástrico precoz.



Algoritmo 2: detección de lesiones sincrónicas en el cáncer gástrico precoz.



Algoritmo 3: lesiones metacrónicas y recurrencia local en el cáncer gástrico precoz.

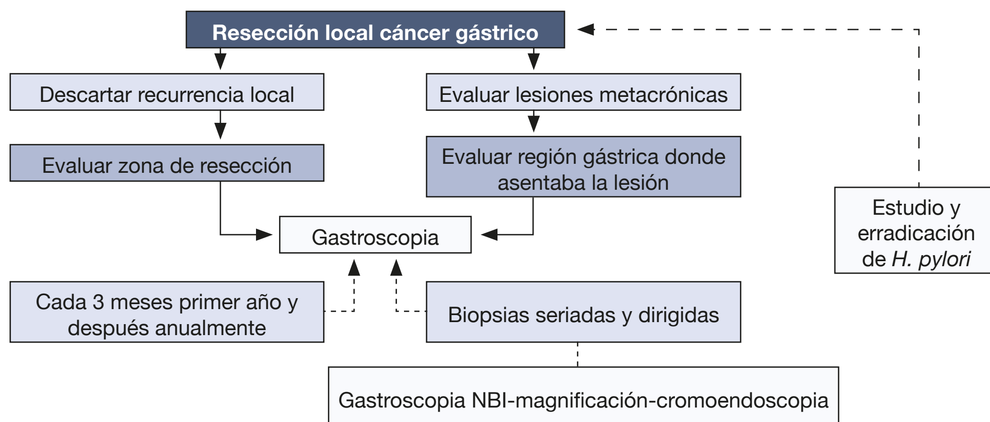


Figura 12-1. Algoritmos: búsqueda de tumores sincrónicos y metacrónicos ante un paciente con cáncer gástrico.

TC: tomografía computarizada; NBI *(narrow band imaging)*-magnificación: imagen con filtro de banda estrecha-magnificación.

con un riesgo ínfimo de afectación ganglionar y cuya curación es esperada tras una resección local completa.

Por este motivo es imprescindible un adecuado estudio de los pacientes atendiendo a dos parámetros fundamentales:

Determinación profundidad de invasión

El grado de profundidad de la invasión se correlaciona con la afectación ganglionar y por tanto con el pronóstico del paciente.

Las características endoscópicas de la lesión mediante endoscopia convencional presentan un importante valor (70-80%) en la estimación del grado de invasión del cáncer gástrico, siendo las lesiones ulceradas las que presentan una invasión mayor que las planas. La presencia de lesiones pequeñas protruidas, superficiales elevadas, planas o con pequeñas depresiones representan habitualmente cáncer en la mucosa. Por el contrario las lesiones con base rígida, márgenes irregulares, pliegues interrumpidos y engrosados sugieren implicación de la submucosa. La presencia de lesiones ulceradas rodeadas por tumoración sugiere enfermedad avanzada.

La ultrasonografía endoscópica tiene su utilidad en la evaluación de la infiltración de las diferentes capas de la pared gástrica, la metástasis en los ganglios perigástricos y la infiltración directa en los órganos adyacentes. La presencia de estenosis irregular o pequeños sacabocados mayores de 1 mm de profundidad en la tercera capa (submucosa) en la ultrasonografía endoscópica son datos útiles para el diagnóstico de invasión submucosa del CGP. La afectación ganglionar está presente en 1-3% si afecta sólo la mucosa y 11-20% si invade la submucosa. La afectación ganglionar puede confirmarse con la realización de una punción-aspiración durante el mismo acto ecoendoscópico. Además, cuanto mayor sea el tamaño de la lesión, la presencia de ulceración, invasión linfovascular y el tipo histológico indiferenciado son importantes factores de riesgo para la presencia de infiltración ganglionar.

La importancia pronóstica de los ganglios linfáticos ha sido demostrada en diferentes estudios, siendo la supervivencia tan diferente como mayor del 90% si no hay ganglios frente a 73% si hay 4-6 ganglios y cae al 27% en los pacientes con más de 6 ganglios afectos. Además, la tasa de recurrencia es menor (1,8 frente al 9,5%) en los pacientes sin afectación ganglionar.

Determinación de extensión tumoral

Es fundamental determinar con exactitud la extensión de la lesión, es decir, el margen tumoral real para la adecuada resección endoscópica, así como la presencia de lesiones sincrónicas, mediante la endoscopia convencional o nuevas técnicas de imagen como la endoscopia de magnificación con NBI o la cromoendoscopia, comentadas más adelante (Fig. 12-1, algoritmo 1).

Por tanto, como se detalla en el algoritmo 1 las características del CGP para su resección endoscópica deben ser lesiones con ausencia de afectación ganglionar en la estadificación y, por tanto, con un tipo histológico diferenciado y que no invadan submucosa.

Lesiones sincrónicas

La realización de un tratamiento endoscópico, a diferencia de la gastrectomía total o subtotal, conserva la gran totalidad de la mucosa gástrica, por lo que la detección de lesiones sincrónicas múltiples es especialmente obligada, tal como se refleja en el algoritmo 2 (Fig. 12-1) y detallamos a continuación. La presencia de cáncer gástrico sincrónico multifocal se define según los criterios clásicos de Moertel, con las siguientes características: cada lesión debe tener su demostración histopatológica, las lesiones deben estar separadas por mucosa histológicamente sin lesión y hay que descartar la posibilidad de tumor metastásico. Estudios tras gastrectomía sugieren que la incidencia de cáncer gástrico múltiple concomitante es 4,8-23,8%, aunque solo 35% son detectadas antes de la cirugía. La incidencia de lesiones sincrónicas definidas como un segundo cáncer detectado dentro del primer año, tras la resección endoscópica varía de 1-5,6%. En un trabajo reciente sobre 379 canceres gástricos se observó que estas lesiones histológicamente asientan habitualmente sobre una mucosa con gastritis crónica atrófica, particularmente con metaplasia intestinal severa, siendo más frecuente en pacientes mayores de 65 años y sexo masculino. A raíz de este estudio determinaron como pacientes de alto riesgo aquellos sujetos mayores de 65 años con metaplasia intestinal severa. Por este motivo es fundamental el estudio histológico de la mucosa gástrica remanente mediante biopsias seriadas del antro, la incisura y el cuerpo gástrico y de cualquier área sospechosa antes del tratamiento local del CGP; aunque se hará especial hincapié en la región gástrica donde se encuentra la lesión primaria ya que las lesiones sincrónicas tienden a derivar en la misma región gástrica que la lesión primaria.

Por tanto, la detección de estas lesiones especialmente en los pacientes tratados endoscópicamente es crucial, tal como se muestra en el algoritmo 2. La gastroscopia es un método efectivo para la detección de cáncer y adenoma, aunque con una proporción de lesiones no detectadas nada despreciable. En un

estudio realizado con 986 pacientes con cáncer gástrico, el 5,17% presentaban lesiones gástricas sincrónicas, siendo detectadas por endoscopia el 85,3% y siendo el tamaño el principal factor implicado en su falta de reconocimiento. La utilización de la videoendoscopia de alta definición, endoscopia de magnificación con NBI o cromoendoscopia permite la detección de más lesiones. El NBI es una tecnología óptica innovadora que utiliza un filtro rojo, verde y azul con una modificación del ancho de la banda de la luz para poder visualizar con mejor resolución la estructura microvascular superficial, permitiendo la obtención de biopsias dirigidas sobre aquellas áreas con un patrón vascular alterado. En un trabajo publicado recientemente con 111 pacientes, la endoscopia de magnificación con NBI obtenía una sensibilidad y una especificidad del 92,9% y del 94,7% respectivamente, frente al 42,9% y al 61% de la endoscopia convencional en la detección de cáncer gástrico. La cromoendoscopia es la utilización de colorantes vitales aplicados sobre la mucosa gástrica para realzar, delimitar o evidenciar determinados patrones endoscópicos. En otro trabajo con 47 pacientes la utilización de cromoendoscopia con índigo carmín junto con ácido acético demostró una seguridad diagnostica del 94,3% frente al 17% de la endoscopia convencional en demostrar la lesión y definir con exactitud su extensión.

Lesiones metacrónicas

La incidencia de lesiones metacrónicas, definidas como las lesiones detectadas después del primer año del diagnóstico, presentan una incidencia entre 0,6-3% tras una gastrectomía parcial y hasta del 14% tras resección local endoscópica, con una incidencia acumulativa anual del 4% frente a la incidencia del 2,5% a los 5 años de la gastrectomía parcial. Al igual que las lesiones sincrónicas, las lesiones metacrónicas tienden a ser de las mismas características histopatológicas y suelen aparecer en el mismo tercio gástrico que la lesión primaria, al asentar habitualmente en una mucosa con alto riesgo de desarrollar cáncer. Además, existe una incidencia diferente en las distintas partes gástricas, así en un estudio publicado recientemente se observó que el 17% de las lesiones asentaban sobre el tercio superior gástrico, el 33% en el tercio medio y el 50% en el tercio inferior.

La infección por *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para la aparición de cáncer gástrico, precoz e invasor. Su erradicación se ha correlacionado con la reducción de la recurrencia metacrónica tras la resección del cáncer y con la prevención de la aparición del cáncer al inducir la regresión o prevenir la progresión de las lesiones premalignas (metaplasia intestinal y displasia). Por estos motivos se debe investigar la presencia de *H. pylori* en estos pacientes y erradicarlo si fuese positivo.

Otro problema es la recurrencia local tras la resección endoscópica, con una incidencia de 2-39% frente a 2-15% de las series quirúrgicas, siendo fundamental la extirpación en bloque de la lesión para su completo y adecuado estudio histopatológico, y con márgenes de resección negativos para comparar los resultados de la resección quirúrgica.

Por este motivo es fundamental un adecuado seguimiento, especialmente en los pacientes con resección endoscópica del CGP. No hay una estrategia definida de seguimiento basada en estudios clínicos, pero en los pacientes con resección endoscópica se debe realizar el primer año una gastroscopia cada 3 meses y después anualmente con la finalidad de una detección precoz de la recurrencia local y de las lesiones metacrónicas, tal como se refleja en el algoritmo 3 (Fig. 12-1).

Aplicaciones prácticas

El CGP sincrónico y metacrónico tiende a derivar siempre del mismo tercio del estómago que la lesión primaria y generalmente tiene las mismas características histopatológicas. La utilización de la videoendoscopia de alta definición, la endoscopia de magnificación con NBI o la cromoendoscopia permite aumentar la detección de estas lesiones.

Es importante un adecuado seguimiento en los pacientes con resección endoscópica del CGP, ya que al respetar gran parte de la mucosa gástrica, es crucial la detección de lesiones sincrónicas y metacrónicas para comparar los resultados del tratamiento endoscópico con el tratamiento quirúrgico convencional.

Puntos clave

- La resección endoscópica del CGP debe hacerse en lesiones con ausencia de afectación ganglionar en la estadificación y, por tanto, con un tipo histológico diferenciado y que no invadan submucosa.

PUNTOS CLAVE

- La realización de un tratamiento endoscópico, a diferencia de la gastrectomía total o subtotal, conserva la gran totalidad de la mucosa gástrica, por lo que la detección de lesiones sincrónicas y metacrónicas es crucial.
- Pacientes de alto riesgo para la presencia de lesiones sincrónicas son aquellos sujetos mayores de 65 años con metaplasia intestinal severa.
- La utilización de la videoendoscopia de alta definición, la endoscopia de magnificación con NBI o la cromoendoscopia permite aumentar la detección de lesiones sincrónicas y metacrónicas.
- Al igual que las lesiones sincrónicas, las lesiones metacrónicas tienden a ser de las mismas características histopatológicas y suelen aparecer en el mismo tercio gástrico que la lesión primaria, al asentar habitualmente en una mucosa con alto riesgo de desarrollar cáncer.
- La infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para la aparición de cáncer gástrico precoz e invasor. Su erradicación se ha correlacionado con la reducción de la recurrencia metacrónica tras la resección del cáncer.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Adachi Y, Shiraishi N, Kitano S. Modern treatment of early gastric cancer: review of the japanese experience. Dig Surg 2002;9:333-9.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:392-7.
- Kato M, Kaise M, Yonezawa J et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. Gastrointest Endosc 2010;72:523-9.
- Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. Gastric Cancer 2008;11:134-48.
- Lee HL, Eun CS, Lee OY et al. When do we miss synchronous gastric neoplasms with endoscopy? Gastrointest Endosc 2010;71:1159-65.
- Nakajima T, Oda I, Gotoda T et al. Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? Gastric Cancer 2006;9:93-8.
- Nasu J, Doi T, Endo H, Nishina T, Hirasaki S, Hyodo I. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. Endoscopy 2005;37:990-3.
- Nitta T, Egashira Y, Akutagawa H, Edagawa G, Kurisu Y, Nomura E, Tanigawa N, Shibayama Y. Study of clinicopathological factors associated with the occurrence of synchronous multiple gastric carcinomas. Gastric Cancer. 2009;12(1):23-30.
- Noguchi Y, Ohta H, Takagi K et al. Synchronous multiple early gastric carcinoma: a study of 178 cases. World J Surg 1985;9:786-93.
- Park JC, Lee SK, Seo JH et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience. Surg Endosc 2010; 24:2842-9.
- Sakai Y, Eto R, Kasanuki J et al. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia: a prospective comparative study. Gastrointest Endosc 2008;68:635-41.

13

Calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico avanzado HER-2 positivo en tratamiento con trastuzumab y quimioterapia

L. Rodríguez Lajusticia

DEFINICIONES

- **Calidad de vida:** según la Organización Mundial de la Salud (OMS), percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas e inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno. Tiene tres dimensiones:
  - **Dimensión física:** percepción del estado físico o la salud, entendida como ausencia de enfermedad, los síntomas producidos por la enfermedad y los efectos adversos del tratamiento.
  - **Dimensión psicológica:** percepción del individuo de su estado cognitivo y afectivo como el miedo, la ansiedad, la incomunicación, la perdida de autoestima, la incertidumbre del futuro, etc. Incluye creencias personales, espirituales y religiosas como el significado de la vida y la actitud ante el sufrimiento.
  - **Dimensión social:** percepción del individuo de las relaciones interpersonales y los roles sociales en la vida como la necesidad de apoyo familiar y social, la relación médico-paciente y el desempeño laboral.
- **Calidad de vida relacionada con la salud:** cuantía en que el estado de salud físico, emocional y social de una persona es afectada como consecuencia de una enfermedad o de sus tratamientos. Su valoración debe incorporar dos aspectos fundamentales: la subjetividad por parte del propio paciente y la multidimensionalidad de los síntomas.
- **Cuestionario de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire Core 30* (QLQ-30):** instrumento de medida de la calidad de vida en los pacientes oncológicos avanzados, basado en un cuestionario de 30 ítems que refleja la dimensionalidad múltiple de la calidad de vida. Incorpora cinco subescalas funcionales (física, laboral, cognitiva, emocional y social), tres sintomáticas (astenia, dolor, náuseas y vómitos) y otra de la calidad de vida global (que recoge salud y calidad de vida), referidos siempre a la semana previa.
- **Cuestionario de la EORTC *Quality of Life Questionnaire Stomach 22* (QLQ-STO 22):** complemento del cuestionario global de calidad de vida EORTC QLQ-30 para pacientes con cáncer gástrico, recogiendo aspectos específicos de dicho tumor, principalmente en lo que se refiere a síntomas relacionados con la localización del tumor (disfagia, restricciones alimentarias, reflujo, dolor abdominal), efectos secundarios y otros factores relacionados con el tratamiento, y dimensiones de calidad de vida adicionales como la imagen corporal, el miedo a la recaída, etc.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de tratamientos cada vez más eficaces y específicos ha permitido prolongar la supervivencia de los pacientes oncológicos en los últimos años. La evaluación de los tratamientos ha estado basada en parámetros biológicos como la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global. Pero no se debe olvidar que esas mejorías han sido pequeñas y que no están exentas de toxicidades asociadas.

Estudio	Grupos de tratamiento	Eficacia	Calidad de vida (CV)	Eficacia frente a CV	Toxicidad frente a CV
Gimelius	ELF + BSC ELF	ELF > BSC	ELF > BSC	ELF ↑eficacia y ↑CV	ELF ↑toxicidad pero ↑CV
Ajani	CF DCF	DCF > CF	DCF > CF en tiempo al deterioro	DCF ↑eficacia y ↑CV	DCF ↑toxicidad pero ↑CV
Cunningham	ECF EOF ECX EOX	No diferencias	No diferencias	= eficacia y CV entre grupos	Toxicidades distintas, similar CV
Bang	CF/CX CF/CX + T	CF/CX + T > CF/CX	CF/CX + T > CF/CX	CF/CX + T ↑eficacia y ↑CV	CF/CX + T similar toxicidad y ↑CV

Figura 13-1. Calidad de vida en los ensayos clínicos de cáncer gástrico avanzado.

BSC *(best supportive care)*: mejor tratamiento de soporte; CF: cisplatino + 5-fluorouracilo (5-FU); CV: calidad de vida; CX: cisplatino + capecitabina; DCF: docetaxel + cisplatino + 5-FU; ECF: epirubicina + cisplatino + 5-FU; ECX: epirubicina + cisplatino + capecitabina; ELF: etopósido + LV (leucovorina) + 5-FU; EOF: epirubicina + oxaliplatino + 5-FU; EOX: epirubicina + oxaliplatino + capecitabina; T: trastuzumab.

En los pacientes con cáncer gástrico metastático, recurrente o irresecable, el tratamiento activo con quimioterapia ha demostrado beneficio en la supervivencia y el control de los síntomas respecto al tratamiento de soporte, con una supervivencia global de entre 6 y 10 meses. Generalmente se han usado combinaciones de platino y fluoropirimidinas, con o sin un tercer agente, epirubicina o docetaxel. A pesar de la triple terapia, el pronóstico sigue siendo malo y la mayor eficacia está asociada también a mayor toxicidad.

Dadas las limitaciones de los tratamientos en estos pacientes y su corta esperanza de vida, el análisis de la calidad de vida es fundamental en la toma de decisiones, de hecho es un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer gástrico avanzado que reciben tratamiento de quimioterapia en primera línea, tal y como han concluido algunos ensayos clínicos publicados.

El estudio ToGA ha demostrado aumento de la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y global en el cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico con sobreexpresión de HER-2, al añadir trastuzumab al tratamiento con platino y fluoropirimidinas. Es la única terapia dirigida, de momento, que ha demostrado aumento en la supervivencia sin detrimento en la calidad de vida. Los siguientes pasos serán evaluar la eficacia del fármaco en monoterapia como tratamiento de mantenimiento, o su actividad en segunda línea en combinación con otros fármacos tras la progresión a una primera línea de quimioterapia.

Descripción del algoritmo

Calidad de vida en los pacientes con cáncer

Todos los aspectos relacionados con la calidad de vida son especialmente importantes en el tratamiento del paciente oncológico, tanto por la toxicidad potencial de los fármacos antineoplásicos como por la propia naturaleza de la enfermedad. La percepción y la valoración de la calidad de vida son subjetivas, y puede ser por ello diferente de unas personas a otras ante una idéntica enfermedad y tratamiento, dependiendo de su entorno socioeconómico y educación. La valoración de la calidad de vida es fundamental en la toma de decisiones clínicas al informar sobre la experiencia del paciente con el tratamiento, cómo percibe su posible beneficio, su impacto en la enfermedad así como en su salud física, social y emocional.

La medida de la calidad de vida puede ser incorporada en los ensayos clínicos para múltiples objetivos:

- Cuando es previsible que el tratamiento experimental mejore la supervivencia global o libre de enfermedad, con una toxicidad potencialmente mayor.
- Cuando se prevea que la supervivencia global y libre de progresión sean similares, pero un brazo sea previsiblemente menos tóxico.
- Cuando se prevean diferencias marginales en supervivencia global o libre de progresión, pero las diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre ambos brazos puedan influir en las recomendaciones terapéuticas.

La medición de la calidad de vida relacionada con la salud ha permitido desarrollar cálculos sanitarios en un momento en el que los recursos económicos son limitados y los resultados terapéuticos con nuevas intervenciones son cada vez más costosos, con escasas diferencias respecto a otros tratamientos convencionales o considerados como estándar (coste-beneficio, calidad de vida ajustado por vida-año, etc.). Algunas administraciones públicas imponen el beneficio en la calidad de vida como uno de los requisitos para aprobar un nuevo fármaco contra el cáncer. La máxima relevancia de la medición llega cuando el tratamiento no tiene finalidad curativa, sino paliativa.

Es fundamental plantearse tres preguntas:

- ¿Es capaz la quimioterapia de mantener o mejorar la calidad de vida?.
- ¿Los datos disponibles de calidad de vida favorecen un esquema terapéutico en particular?.
- ¿Qué relación existe entre la calidad de vida y la eficacia y la tolerancia del tratamiento?.

Los instrumentos de medida de la calidad de vida suelen ser cuestionarios, que deben ser sencillos, fáciles de entender y cumplimentados por el propio paciente sin necesidad de consumir mucho tiempo. Las preguntas deben proporcionar respuestas cuantitativas con una escala numérica, lineales desde “nada” hasta “máximo” o dicotómicas tipo “si/no”.

El EORTC QLQ-C30 es un cuestionario desarrollado por la EORTC de 30 ítems que refleja la dimensionalidad múltiple de la calidad de vida. Incorpora cinco subescalas funcionales (física, laboral, cognitiva, emocional y social), tres sintomáticas (astenia, dolor, náuseas y vómitos) y otra de calidad de vida global (que recoge salud y calidad de vida). El marco temporal al que se hace referencia es la semana previa. Cuenta con una estructura modular que permite un mayor grado de especificidad que otros cuestionarios, y está muy especialmente indicado para su uso en ensayos clínicos debido a su validez intercultural, sencillez en la aplicación al paciente y la comprensión del mismo. Varios estudios han demostrado que un cambio entre 5 y 10% en esta escala es clínicamente significativo. La elección del tratamiento paliativo para enfermos terminales debería conducirse no solamente por su efecto en la función física y síntomas físicos, sino también por su probable impacto en la función emocional, social y posiblemente cognitiva.

El cuestionario EORTC QLQ-STO22 es un cuestionario más sensible y específico para pacientes con cáncer gástrico que ha sido validado para pacientes tanto en tratamiento paliativo como radical, independientemente de la estrategia utilizada: quimioterapia, radioterapia, cirugía, tratamiento endoscópico y tratamiento de soporte. Consta de 22 ítems con cinco escalas (donde se valoran disfagia, restricciones alimentarias, dolor, reflujo y ansiedad), y tres ítems individuales (sequedad de boca, imagen corporal y pérdida de pelo). Las puntuaciones más elevadas implican empeoramiento de los síntomas. Ambos cuestionarios son los más utilizados conjuntamente en los diferentes ensayos clínicos para valorar el posible beneficio en la calidad de vida de las distintas intervenciones en los pacientes con cáncer gástrico.

Calidad de vida en los ensayos clínicos de cáncer gástrico

Varios estudios han examinado el papel de la quimioterapia paliativa en pacientes con cáncer. En un estudio en tumores sólidos, la mejoría más importante se observaba al final del primer ciclo y solía bajar a niveles basales tras el segundo o tercer ciclo. Ente los síntomas, el dolor, la ansiedad y la alteración del sueño eran los que más mejoraban, mientras que otros como la disnea lo hacían en un grado menor. Los síntomas relacionados con la toxicidad se modificaban poco y no se relacionaban con los cambios en la calidad de vida. Esa mejoría en la calidad de vida puede suponer un incremento importante en el cumplimiento terapéutico.

En un análisis de varios estudios fases II y III de primera línea de cáncer esofagogástrico, casi ninguno demostraba beneficio en calidad de vida entre el momento del inicio del tratamiento y tras el mismo. En la mayoría de los ensayos, debido a la progresión de la enfermedad o al deterioro del estado general del paciente, la calidad de vida dejaba de ser evaluada en este subgrupo de pacientes y se mantenía en los que continuaban con tratamiento activo, por lo que no se permitía una valoración adecuada entre las ramas de tratamiento. Otra limitación del estudio era que los ensayos incluidos no medían los mismos objetivos referentes a la calidad de vida relacionada con la salud.

En el análisis global, la calidad de vida se mantenía en aproximadamente el 50% de los pacientes hasta 6 meses, pero en los demás se deterioraba.

Los únicos dos estudios en los que mejoraba la calidad de vida de manera individual, eran el de Glimelius (epirubicina, 5-FU y leucovorina frente a tratamiento de soporte) y Ajani (cisplatino y 5-FU con o sin docetaxel). En este último, las diferencias estaban en relación con la eficacia y no con la toxicidad de cada régimen (Fig. 13-1).

Calidad de vida en el estudio ToGA

Entre 6-45% de los pacientes con cáncer gástrico sobreexpresan o presentan amplificación del HER-2, principalmente en tumores de la unión gastroesofágica más que los gástricos, y más en relación con el subtipo intestinal que con el difuso o el mixto y se asocia a un peor pronóstico.

El tratamiento con trastuzumab en el cáncer de mama metastático HER-2 positivo ha demostrado aumento en la tasa de respuestas y las supervivencias libre de progresión y global en combinación con la quimioterapia, con una mejoría significativa en la calidad de vida de las pacientes, particularmente en las que su enfermedad responde al tratamiento.

Los efectos secundarios del trastuzumab, obtenidos a partir de los estudios en cáncer de mama, son manejables. Como cualquier otro anticuerpo, puede producir reacciones asociadas a la infusión del mismo (con fiebre, náuseas, disnea e hipotensión), que es el efecto adverso más frecuente. En monoterapia es muy inusual que produzca mielosupresión, náuseas, vómitos o alopecia. El efecto al que se ha prestado más atención es la cardiotoxicidad, generalmente descensos reversibles asintomáticos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y casos esporádicos de insuficiencia cardíaca congestiva.

En el seguimiento hasta ahora del fármaco 0,002% de los pacientes han presentado efectos adversos serios debidos a trastuzumab, incluyendo reacciones de hipersensibilidad, reacciones durante la infusión y eventos pulmonares (algunos con anafilaxia, distress respiratorio del adulto y muerte en 24 horas, sobre todo en pacientes con disfunción respiratoria preexistente).

En los pacientes con cáncer gástrico, la toxicidad parece similar a la de las pacientes con cáncer de mama.

En el estudo ToGA, los pacientes con sobreexpresión de HER-2 y cáncer gástrico avanzado, fueron aleatorizados a recibir cisplatino + fuoropirimidina (5-FU o capecitabina) frente a la misma combinación asociada a trastuzumab. En el brazo experimental se demostraron aumentos de la supervivencia libre de progresión (7,07 frente a 9,36 meses) y global (13,01 meses frente a 15,54 meses) estadísticamente significativos.

No hubo diferencias de toxicidad hematológica y no hematológica entre los pacientes que recibieron sólo quimioterapia o quimioterapia más trastuzumab. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (63% y 67%), vómitos (46% y 50%) y neutropenia (57% y 53%). La tasa de efectos grado 3 y 4 fue del 68% con los dos esquemas. La toxicidad cardíaca (incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva y el descenso asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) fue infrecuente en ambas ramas (6%), y la mortalidad debida al tratamiento fue de 1 y 3% respectivamente. Ante estos resultados se concluyó que, dado que se obtenía un aumento de la tasa de respuestas sin incremento de la toxicidad, se debería considerar la combinación de cisplatino, fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina) y trastuzumab como el tratamiento estándar para aquellos tumores HER-2 positivos.

Los pacientes del estudio completaron los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y STO-22 antes de comenzar el tratamiento y cada tres meses hasta progresión de la enfermedad. Hubo un alto cumplimiento de estos cuestionarios (90%), con más pérdidas en el seguimiento a lo largo del estudio en el brazo de quimioterapia sola. Según los datos procedentes del QLQ-C30, la calidad de vida global aumentó durante el tratamiento en ambos brazos, aunque de manera más marcada en el experimental. Los ítems de función cognitiva permanecieron similares durante la fase de tratamiento, pero las funciones físicas, emocionales y sociales mejoraron con ambos. En cuanto a los síntomas específicos de la enfermedad (QLQ-STO22), la disfagia, la ansiedad, el reflujo y las restricciones en la ingesta disminuyeron tras el primer ciclo de quimoterapia con o sin trastuzumab, y síntomas como la sequedad de boca, la disgeusia, la alteración de la imagen corporal y la alopecia, disminuyeron al finalizar la quimioterapia. Con estos datos, se concluyó que añadir trastuzumab a la quimioterapia no deteriora la calidad de vida de los pacientes.

En la reunión anual de 2010 de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) se analizaron otros parámetros en relación con la calidad de vida, ajustados por el tiempo:

- Duración de la toxicidad inducida por el tratamiento (tiempo de duración de los efectos adversos grado 3-4 durante el intervalo de supervivencia libre de progresión mientras el paciente continúa recibiendo el tratamiento).
- Tiempo sin síntomas debidos a la enfermedad o al tratamiento (supervivencia libre de progresión menos duración de la toxicidad por el tratamiento).
- Tiempo desde la progresión hasta el final del seguimiento o el fallecimiento del paciente (supervivencia global menos supervivencia libre de progresión).

El tiempo sin síntomas por la enfermedad o el tratamiento fue significativamente superior en los

pacientes que recibían trastuzumab respecto a la quimioterapia sola, con una diferencia de 2,42 meses entre ambas ramas. Esto se trasladaba a una mayor supervivencia libre de progresión sin síntomas, confirmando que el beneficio en la supervivencia global del estudio ToGA se obtenía sin un impacto negativo en la seguridad o la calidad de vida, dos parámetros considerados como los objetivos fundamentales para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

Aplicaciones prácticas

La quimioterapia en primera línea del cáncer esofagogástrico puede aumentar la supervivencia, así como mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad, prolongar el intervalo libre de síntomas y, por tanto, mantener o mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.

Los esquemas de quimioterapia de los ensayos clínicos anteriores tienden a mantener más que mejorar la calidad de vida. Las combinaciones asociadas a una mayor eficacia (como docetaxel, cisplatino y 5-FU) están asociadas con una mejoría en la calidad de vida respecto al brazo estándar, mientras que la toxicidad no parece afectar directamente a la calidad de vida.

En los pacientes con sobreexpresión o amplificación de HER-2, el tratamiento con cisplatino y fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina) asociado a trastuzumab, ha demostrado beneficio en la supervivencia libre de progresión y global, sin aumento de la toxicidad inducida por la combinación de fármacos, con una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros de la calidad de vida respecto al tratamiento con quimioterapia sola.

Puntos clave

- El tratamiento con quimioterapia mejora la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico metastásico comparado con el mejor tratamiento de soporte.
- Dado que la mayoría de los tratamientos conllevan una importante toxicidad, la selección terapéutica debe considerar tanto los beneficios como los potenciales riesgos de la combinación de fármacos, todo ello forzado por una medicina cada vez más costosa y en un entorno social con recursos limitados.
- La inclusión de elementos de valoración de la calidad de vida en los ensayos clínicos es necesaria para que sus conclusiones puedan servir en la toma de decisiones de la práctica clínica, tanto por los médicos como por los pacientes, ya que el cáncer es una de las enfermedades en las que más valor se da al balance entre *calidad y cantidad* de vida de los individuos.

Lecturas recomendadas

- Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Quality of life with docetaxel plus ciplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007;25:3210-6.
- Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. Cancer 2010;116:2511-8.
- Bang SM, Park SH, Kang HG et al. Changes in quality of life during palliative chemotherapy for solid cancer. Support Care Cancer 2005; 3:515-21.
- Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 2010,376:687-97.
- Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO22, to asses quality of life in patients with gastric cancer. Eur J Cancer 2004;40:2260-8.
- Casas Fernandez de Tejerina AM, Flor Oncala MJ, Corral Jaime J et al. Calidad de vida del paciente oncológico: valoración de la calidad de vida en los estudios de investigación. Madrid: You & Us, 2009; p. 123-38.
- Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophagogastric cancer – pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. J Clin Oncol 2004;22:2395-403.
- Chung HC, Bang Y, van Cutsem E et al. (Q)-TWIST analysis of trastuzumab plus fluoropirimidin/cisplatin (T-XP/FP) versus XP/FP alone as first line therapy for advanced HER2-positive gastric cancer. Proceedings of the 46 th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2010 June 4-8; Chicago, Illinois, EEUU; 2010: 28:4048A.

- Conroy T, Marchal F, Blazeby JM. Quality of life in patients with oesophageal and gastric cancer: an overview. Oncology 2006;70:391-402.
- Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46.
- Glimelius B, Ekström K, Hoffman K et al. Randomized comparision between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 1997;8:163-8.
- Godoy Fernández MJ, Rojas Tejada AJ, García Puche JL et al. Fiabilidad y valizdez de la versión española del EORTC QLQ-C30: medida de la calidad de vida en pacientes oncológicos avanzados. Revista de Psicología de la Salud 1999;11:125-39.
- González V, Salguerio B, Jimenez Fj, Hidalgo A, Rubio T, Manso G. Postmarketing safety of antineoplasic monoclonal antibodies: rituximab and trastuzumab. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:714-21.
- Meza-Junco J, Au HJ, Sawyer MB. Trastuzumab for gastric cancer. Expert Opin Biol Ther 2009;9:1543-51.
- Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Supp5):50-4.
- Oñate-Ocaña LF, Alcántara-Pilar A, Villar-Compte D et al. Validation of the mexican spanish versión of the EORTC C30 and STO22 questionnaries for the evaulation of health-relathed quality of life in patients with gastric cancer. Ann Surg Oncol 2009;16:88-95.
- Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in Health-related quality of life scores. J Clin Oncol 1998;16:139-44.
- Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M, Murphy M. Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3106-13.
- Park SH, Cho MS, Kim YS et al. Self-reported health-related quality of life predicts survival for patients with advanced gastric cancer treated with first-line chemotherapy. Qual Life Res 2008;17:207-14.
- Rugo H, Brammer M, Zhang F, Lalla D. Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2 positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. Clin Breast Cancer 2010;10:288-93.
- Satoh T, Leon J, López RI et al. Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer. Proceedings of the 46 th Gastrointestinal Cancers Symposium: Cancers of the esophagus and stomach; 2010 June 4-8; Chicago, Illinois, EEUU; 2010: 7.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006; 24:4991-7.

Sección III

Cáncer colorrectal

Introducción

El cáncer colorrectal es el tercero más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer. En España, la incidencia es de 31 casos por 100.000 varones y de 19,6 casos por 100.000 mujeres, lo que constituye la segunda neoplasia más frecuente en ambos sexos, tras el cáncer de pulmón y de mama, respectivamente.

El factor pronóstico más importante en el carcinoma colorrectal ha sido el TNM, sin embargo, no todos los casos con el mismo estadio TNM tienen el mismo comportamiento biológico ni responden igual al tratamiento. En la última década la investigación sobre la clasificación del carcinoma colorrectal se ha centrado en factores predictores moleculares, lo cual no debe sustituir sino complementar los factores predictores patológicos. Recientemente, numerosos artículos han demostrado que la clasificación combinada utilizando predictores clínico-patológicos y moleculares (KRAS, inmunohistoquímica MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, y BRAF) es superior para predecir la respuesta al tratamiento y el pronóstico.

La valoración del grado de extensión metastásica hepática y extrahepática se realiza mediante tomografía computarizada dinámica de imágenes múltiples (TC *multidetector)*, resonancia magnética nuclear (RM) y tomografía de emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*). Esta última modalidad permite conocer la presencia de recidiva local (pélvica), ganglionar (retroperitoneal, hiliar), extraabdominal (pulmonar, cerebral, ósea, adrenal) y peritoneal. Sin embargo, a pesar de un exhaustivo análisis, se estima que al menos en un 30% de las laparotomías con intención curativa se descubre nueva enfermedad tumoral intrahepática o extrahepática durante la cirugía, obligando a cambiar de estrategia terapéutica en 10-42% de los pacientes.

En el momento del diagnóstico el tumor está limitado a la pared abdominal con o sin infiltración de los ganglios regionales en 75-80% de los casos, y en el 20-25% restante tienen metástasis a distancia. Durante la evolución de la enfermedad, aproximadamente 25-35% de los pacientes con tumores inicialmente resecados desarrollarán metástasis. Por lo tanto, cerca del 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal tendrán metástasis a distancia, fundamentalmente hepáticas, en algún momento.

El tratamiento del cáncer colorrectal en estadios iniciales (I-II) es la cirugía, con una supervivencia del 75% al 95% a los cinco años. Para los pacientes con compromiso ganglionar (estadio III), la tasa de recidiva puede exceder el 50% y se ha demostrado que la quimioterapia adyuvante reduce significativamente el riesgo de recidiva. Algunos pacientes con enfermedad en estadio II de alto riesgo tienen una tasa de recidiva que se acerca a la de los pacientes con cáncer de colon en estadio III, por lo que se ha considerado un enfoque similar, aunque el asesoramiento debe estar condicionado no sólo por las características propias del tumor sino también por la edad y las enfermedades concomitantes.

El tratamiento del cáncer colorrectal en estadio IV es complejo y debe planificarse en equipos multidisciplinares ya que el pronóstico está íntimamente ligado a la posibilidad de la resección completa (R0). La supervivencia a largo plazo de los pacientes con tumores no resecados no supera el 5%, aun con los mejores tratamientos médicos; por el contrario, la resección completa de las metástasis hepáticas ofrece una supervivencia entre el 20% y el 50 % a los 5 años y hasta del 20 % a los 10 años. De forma similar sucede con las metástasis pulmonares o la afectación extraperitoneal localizada. Por ello, la clasificación del estadio IV según la resecabilidad es muy práctica y orientada al tratamiento multimodal. En algunas circunstancias, las metástasis hepáticas deben considerarse casi irresecables (estadio IVd) cuando exista: a) trombosis portal contralateral, b) volumen remanente hepático postembolización portal insuficiente < 30%, c) remanente < 2 segmentos, d) la resección hepática exige la sección de ≥ 3 venas hepáticas, e) presencia simultánea de cirrosis hepática B-C en la escala de Child-Pugh. Otro grupo amplio de pacientes (alrededor del 60%) presentan indicadores de resecabilidad marginal, es decir, incertidumbre en la práctica de cirugía R0 (estadio IVc) en el momento del diagnóstico, por existir: a) un margen radiológico escaso, b) presencia de metástasis múltiples y bilaterales que afecten a > 5 segmentos, c) metástasis dominante central en los segmentos IVa-VIII, en el territorio de la bifurcación portal con posible futuro hígado remanente inadecuado. El tratamiento de quimioterapia neoadyuvante beneficia a estos pacientes al permitir ampliar los márgenes libres de tumor sin dañar estructuras vitales para el futuro remanente hepático. Las combinaciones de esquemas clásicos de oxaliplatino, como FOLFOX (oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo [5-FU]), o de irinotecan, como FOLFIRI (leucovorina, 5-FU e irinotecan), con anticuerpos monoclonales o los tripletes de 5-FU, oxaliplatino e irinotecan, consiguen elevadas tasas de respuesta con porcentajes de resección R0 muy satisfactorios. Sin embargo, los pacientes deben ser remitidos a cirugía en cuanto la enfermedad se transforma en resecable debido a que el riesgo de daño hepático aumenta con el número de ciclos administrados. Finalmente, un porcentaje menor de metástasis (25%) son resecables con hepatectomías convencionales que incluyan ≤ 4 segmentos (estadio IVa), fundamentalmente en pacientes con metástasis únicas, menores 3 cm y unilaterales. Ocasionalmente, las metástasis siendo resecables requieren una técnica quirúrgica de mayor complejidad y riesgo (estadio IVb), por ejemplo, la trisectorectomía, la mesohepatectomía, el requerimiento de exclusión vascular total mayor de una hora o la hepatectomía en dos tiempos.

Un punto también de controversia es la administración postoperatoria de quimioterapia tras la resección de metástasis hepáticas. Los estudios aleatorizados y los análisis conjuntos publicados hasta la fecha sólo han mostrado un beneficio en la supervivencia libre de progresión (en ocasiones en el límite de la significación estadística) y sin claro impacto en la supervivencia global de los pacientes. La mayoría de estudios han incluido regímenes de quimioterapia ya superados en el contexto de la enfermedad avanzada, careciéndose de datos sobre el papel que la incorporación de los fármacos biológicos podría desempeñar en este contexto. Por otra parte, la administración intraarterial de quimioterapia ha mostrado resultados muy interesantes, pero su complejidad y toxicidad hepatobiliar hace muy difícil su aplicación fuera de los centros altamente especializados donde se ha venido realizando en los últimos años.

Este complejo y amplio panorama es una oportunidad para revisar un sinfín de temas en ocasiones controvertidos por la escasa evidencia científica, pero muy útiles, ya que se presentan diariamente en la práctica clínica, como son:

- Cribado poblacional del cáncer de colon: capacidad y selección de pruebas.
- Seguimiento de las lesiones detectadas en el cribado del cáncer colorrectal.
- Síndrome de cáncer colorrectal familiar tipo X.
- Utilidad de los modelos predictivos en el diagnóstico del cáncer colorrectal hereditario no polipósico.
- Nueva clasificación TNM del cáncer de recto basada en un análisis global de la supervivencia.
- Evidencia del muestreo del ganglio centinela en cáncer de colon.
- Tomografía computarizada por perfusión en cáncer colorrectal: protocolo, aplicación clínica y tendencias emergentes.

- Aproximación actual en el cáncer de recto localizado: resección transanal en tumores T1-T2.
- Diferenciación de los estadios II y III de cáncer de colon según el perfil de biomarcadores.
- Anticuerpos monoclonales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.
- Integración de tratamientos para aumentar la resecabilidad de metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal: quimioterapia intravenosa e intraarterial.
- Impacto del tipo de resección (anatómica frente a no anatómica) en los resultados de la cirugía hepática para el tratamiento de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal.
- Variables pronósticas de la resección de metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: un paradigma en evolución.
- Manejo de las adenopatías hiliares durante la resección de metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.
- Utilidad de la farmacogenómica en la elección de quimioterapia en el cáncer colorrectal avanzado.
- Nuevas estrategias en la administración de quimioterapia en cáncer colorrectal metastásico irresecable: quimioterapia continua o intermitente.
- Bevacizumab más allá de la primera progresión. ¿Aumenta la supervivencia?
- ¿Existen mecanismos de resistencia a los fármacos antiangiogénicos?
- Riesgo perioperatorio de bevacizumab, cetuximab y otros agentes para la hepatectomía.

Mauro Javier Oruezábal Moreno

14

Cribado poblacional del cáncer de colon: capacidad y selección de pruebas

M. Calvo Moya, B. Botella Mateu y V. Matallana Rollo

DEFINICIONES

- **Cribado:** también denominado diagnóstico precoz o *screening*, define a un programa epidemiológico de aplicación sistemática o universal para detectar en una población determinada y asintomática, una enfermedad grave en estadio inicial o precoz, con el objetivo de disminuir la tasa de mortalidad, que puede estar asociada a un tratamiento eficaz o curativo.
- **Pólipo:** es una tumoración o protuberancia circunscrita y visible macroscópicamente que se proyecta en la superficie de una mucosa.
- **Adenoma:** es un tumor epitelial cuya estructura interna es semejante a la de una glándula.

INTRODUCCIÓN

El conjunto de transformaciones genéticas y citológicas que suceden en un pólipo adenomatoso que se maligniza hace patente la importancia del cribado y la detección del cáncer colorrectal (CCR) en etapas precoces en las que el diagnóstico de la enfermedad o de las lesiones preneoplásicas puede evitar o disminuir la morbimortalidad de la enfermedad oncológica. Se pueden utilizar diversas técnicas en el cribado del CCR, ya sea de forma aislada o combinada: la prueba de sangre oculta en heces, la sigmoidoscopia, el enema baritado y la colonoscopia. Sin embargo, se está investigando acerca de posibilidades no invasivas como las técnicas de biología molecular, la detección de calprotectina o la colonoscopia virtual. Dentro de los programas de detección precoz de cáncer de colon se utilizan una o varias de las modalidades descritas en intervalos de tiempo distintos. No existe evidencia suficiente sobre la efectividad de cada una de ellas en cada uno de los intervalos de tiempo en los que se propone su utilización en el marco de los programas de prevención del cáncer de colon, por lo que es necesaria una revisión sistemática que ponga de relieve la evidencia que existe de cada una de ellas en el contexto de los programas de detección precoz de cáncer de colon.

DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

El CCR es una de las neoplasias más frecuentes de los países occidentales (el 60% de los casos). A nivel mundial es el tercer cáncer más común en los hombres (663.000 casos, 10% del total) y el segundo en las mujeres (570.000 casos, 9,4% del total). Se estima que cerca de 608.000 pacientes morirán por cáncer colorrectal, lo que representa el 8% de las muertes por cáncer. En España, es el tercer cáncer más frecuente en los varones (16.668 casos, 13,9% del total), por detrás del cáncer de pulmón y próstata, y el segundo en las mujeres (11.883 casos, 15,4% del total) después del cáncer de mama. La tasa de mortalidad por cáncer colorrectal sigue la misma tendencia que en el resto de los países: supone la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres y la segunda en las mujeres (12,7% y 15,6% de las muertes por cáncer respectivamente).

La distribución anatómica del CCR varía en las series estudiadas, pero en general, la mayoría de los tumores se localiza en el recto (37%) y el sigma (31%), y con menos frecuencia en el colon ascendente (9%), el ciego (8%), el colon descendente (5%), el colon transverso (4%), el ángulo hepático (4%) y el ángulo esplénico (2%). La mayoría de los casos de CCR son esporádicos, siendo pequeña

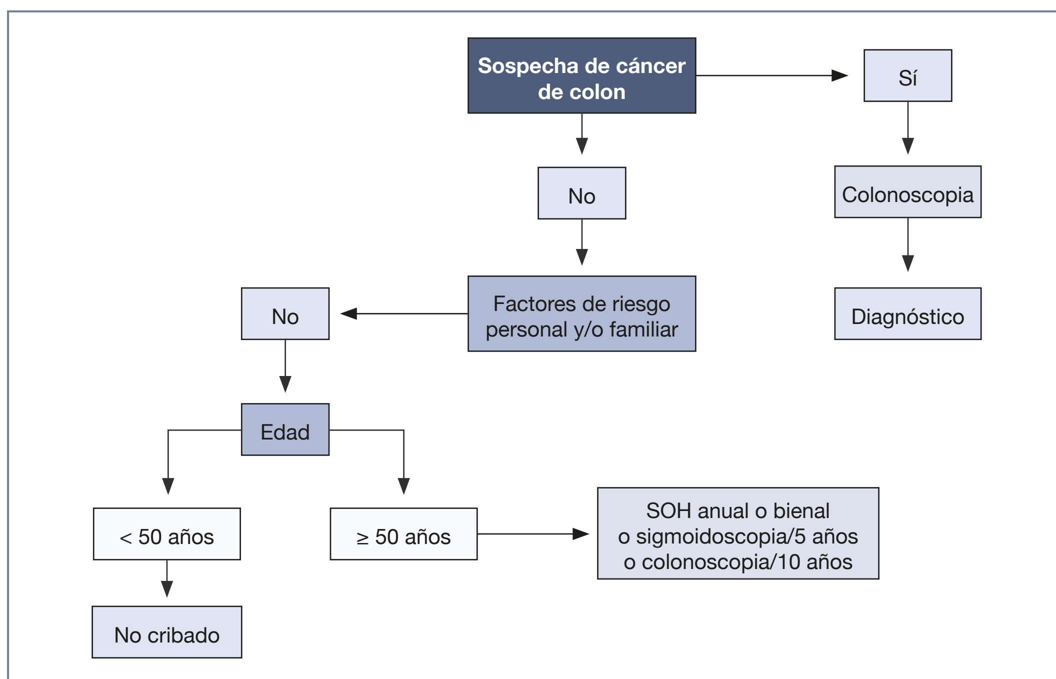


Figura 14-1. Cribado poblacional del cáncer de colon.

SOH: detección de sangre oculta en heces.

la proporción de tumores hereditarios, como en el síndrome de Lynch que supone un 2-5% del total o en la poliposis adenomatosa familiar que supone menos del 1%. No obstante, hasta en 15-20% de los casos, parece existir un componente hereditario que aún no ha sido identificado.

Es posible lograr una disminución de las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer mediante la prevención, la cual puede ser de dos tipos: la prevención primaria, que controlaría los factores causales o de riesgo relacionados con el cáncer y, la prevención secundaria, que consiste en el diagnóstico precoz de la enfermedad antes de la aparición de los síntomas, lo que permitiría un tratamiento temprano y por tanto un mayor número de curaciones. El CCR es una enfermedad susceptible de cribado, pues cumple los principios para el desarrollo de los programas de cribado desarrollados por Wilson y Jungner en 1968, al presentar una elevada incidencia y morbimortalidad asociada, conocerse su historia natural, existir pruebas de cribado que permiten detectar la enfermedad en fases iniciales o premalignas y tener un pronóstico favorable si se trata en un estadio temprano.

En el presente capítulo se evaluarán las distintas estrategias de cribado para la población con un riesgo medio de desarrollar CCR, es decir, para aquellos individuos de 50 años o más de edad y sin otros factores de riesgo (Fig. 14-1). Quedarían excluidos, por tanto, los pacientes con riesgo individual (antecedentes de pólipos adenomatosos o de enfermedad inflamatoria intestinal) o familiar de CCR (el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, la poliposis adenomatosa familiar o el cáncer colorrectal familiar).

De forma global, podríamos decir que existen dos grupos de técnicas disponibles para el cribado del CCR: las pruebas de cribado fecal y las estructurales de evaluación colónica. Las pruebas de cribado fecal tradicionales son la detección de sangre oculta en heces (SOH), bien mediante el método del guayaco (SOHg), o bien mediante la detección inmunológica de SOH (SHOi). Más recientemente se está investigando el posible papel de la determinación de la concentración de calprotectina fecal así como la posibilidad de identificar alteraciones moleculares presentes en las células adematosas y de CCR mediante el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) fecal. Respecto a las pruebas estructurales, destacan los endoscópicos (rectosigmoidoscopia y colonoscopia) y los radiológicos (enema opaco). Sin embargo, se está investigando sobre otras opciones no invasivas, tanto endoscópicas (cápsula endoscópica), como radiológicas (colonoscopia virtual).

El rendimiento de los programas de cribado en la práctica clínica es incierto porque la mayoría de los datos proceden de los ensayos clínicos, que pueden estar sujetos a sesgos. Ciertos estudios incluidos en estos programas son dependientes del operador (rectosigmoidoscopia, colonoscopia, colonoscopia virtual), con el consiguiente sesgo de experiencia y, por tanto, con resultados no extrapolables. Además, los resultados dependen en gran medida de la adhesión a la repetición de la prueba (como las pruebas fecales). Por otro lado, se ha descrito la utilidad de la detección de sangre oculta en heces y de la rectosigmoidoscopia en el cribado del CCR, pero a pesar de los resultados obtenidos aún hay poca experiencia en estos programas de cribado en nuestro medio, siendo necesario valorar para su implantación no sólo la disponibilidad de los recursos sanitarios sino las posibles complicaciones y efectos adversos que pueden producirse.

Pruebas de cribado del cáncer colorrectal

Pruebas de cribado fecales

Las pruebas de detección en heces se pueden realizar en casa. Como se comentó, incluyen pruebas que detectan sangre oculta en heces (prueba de SOH) o específicas de ADN en las heces que pueden estar asociadas con el CCR. Si estas pruebas resultaran positivas se recomienda la realización de una colonoscopia, pues existe un mayor riesgo de CCR y de pólipos adenomatosos.

Pruebas para la detección de sangre oculta en heces

La prueba de SOH se basa en la oxidación de un compuesto fenólico a una estructura quinona; el proceso de oxidación es catalizado por peroxidasas y catalasas, entre las que se encuentra la hemoglobina humana, y el peróxido de hidrógeno facilita dicho proceso de oxidación. Los indicadores utilizados en esta prueba incluyen el guayaco (guayacol), ortolidina y bencidina.

La prueba de *Hemoccult II* o de SOH mediante el *Método del guayaco (SOHg)*, detecta la actividad peroxidasa del grupo hemo y no es específico de la hemoglobina humana. Por ello pueden existir falsos positivos en el caso de que se hayan consumido carnes rojas o alimentos que contienen peroxidasa, así como falsos negativos en el caso de que se haya consumido vitamina C. Esta prueba detecta a partir de 600 μg Hb/g de heces. Posteriormente se desarrolló la prueba *Hemoccult Sensa* con la finalidad de ofrecer una mayor sensibilidad (detecta a partir de 300 μg Hb/g de heces) y mejorar la reproducibilidad.

Los individuos con un resultado positivo tienen un riesgo de padecer CCR de tres a cuatro veces superior a aquellos en los que el resultado es negativo. Cuando la prueba se realiza sólo una vez (con tres muestras de heces), ésta no es muy sensible para la detección de neoplasia (13-50% de los pacientes con CCR y 11-24% de los pacientes con adenomas avanzados, definidos como adenoma tubular de ≥ 10 mm, con histología vellosa o displasia de alto grado). La eficacia depende de repetir las pruebas de forma anual si son negativas.

Los metaanálisis de los 4 ensayos clínicos aleatorizados que analizan el cribado mediante la detección de SOHg con *Hemoccult II* que incluyeron a 327.043 participantes en Suecia (Goteborg), Dinamarca (Funen), Reino Unido (Nottingham) y Estados Unidos (Minnesota) muestran una reducción de la mortalidad por CCR. Los resultados de una revisión de la Cochrane recientemente actualizada estiman una reducción de la mortalidad en el grupo de intervención del 16% (RR = 0,84; IC del 95%, 0,78-0,90). En los 3 ensayos clínicos que usaron la detección bienal (Funen, Minnesota, Nottingham), la reducción del riesgo de muerte por CCR fue del 15% (RR = 0,85; IC del 95%, 0,78-0,92). La reducción de la mortalidad estimada aumenta al 25% (RR = 0,75; IC del 95%, 0,66-0,84) cuando se ajusta por la participación en al menos tres determinaciones. No se encontraron diferencias en la mortalidad global (RR =1,00; IC del 95%, 0,99-1,02) incluso cuando se excluyeron los casos cuya muerte fue debida a CCR (RR = 1,01; IC del 95%, 1,00-1,03)(13). En el ensayo clínico de Minnesota, que incluye un grupo examinado con un intervalo anual y otro bienal, no se observó inicialmente una reducción significativa de la mortalidad en el grupo con periodicidad bienal, aunque sí tras 18 años de seguimiento (RR = 0,79; IC del 95%, 0,62-0,97). En este ensayo, que utiliza la prueba de SOHg con rehidratación de las heces, se mostró una reducción de la mortalidad del 33% (RR = 0,67; IC del 95%, 0,50-0,87), así como una reducción de la incidencia de CCR del 20% con cribado anual (RR = 0,80; IC del 95%, 0,70-0,90) y del 17% con el bienal (RR = 0,80; IC del 95%, 0,73-0,94).

La revisión sistemática del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) sobre la validez diagnóstica de SOH, con estudios realizados hasta 2004, concluye que ninguna de las diferentes pruebas de SOHg (33 estudios) es superior a las otras. La sensibilidad de las pruebas de SOHg para la detección de cualquier neoplasia colorrectal (9 estudios de cohorte) se sitúa en 6-46% (especificidad de 80-89%) para *Hemoccult*

II y en 43% (especificidad del 91%) para *Hemoccult Sensa*. Al comparar los estudios de SOHg con muestras rehidratadas y no rehidratadas, la sensibilidad se sitúa en 10-14% (especificidad de 90-94%) para las rehidratadas y en 6- 45% (especificidad 94-98%) para las no rehidratadas.

La revisión sistemática realizada por la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), que incluye estudios hasta 2007, apunta a que *Hemoccult Sensa* tiene una sensibilidad más alta para CCR que *Hemoccult II* (64-80%), pero la especificidad es inferior (87-90%). Sin embargo, tanto la revisión sistemática del CRD como la de la USPSTF señalan que los datos referentes a *Hemoccult Sensa* son escasos.

La prueba de *Detección inmunológica SOHi* es una nueva prueba de SOH que utiliza anticuerpos específicos frente a la hemoglobina humana (detecta entre 20 y 300 µg Hb/g en heces) y, por tanto, es menos propenso a los resultados falsos positivos que el SOHg.

Hasta el momento no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de esta prueba en términos de incidencia o mortalidad, aunque sí en relación con resultados intermedios (tasa de detección de CCR). Un estudio que la compara con la prueba de detección de SOHg en una muestra poblacional de 20.623 sujetos (edades comprendidas entre los 50 y los 75 años) muestra que la SOHi es significativamente más eficaz que la SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados, aunque la especificidad es menor.

En la revisión sistemática del CRD sobre la validez diagnóstica de los *métodos cualitativos de SOHi*, que incluye estudios hasta 2004, se estima que la sensibilidad de estas pruebas para la detección de CCR (6 estudios de cohorte) es de 5-63% y la especificidad de 89-99%. Por otro lado, la sensibilidad para la detección de CCR (15 estudios de cohorte) es de 2-98%, para cualquier adenoma (5 estudios de cohorte) de 4-63% y para adenomas ≥ 10 mm (4 estudios de cohorte) de 28-67%. La especificidad se estima de 89-99% para la detección de CCR, de 89-98% para la de cualquier adenoma y de 93-97% para la de adenomas avanzados. Pero hay que tomar con cautela las conclusiones que se pueden extraer de estos estudios ya que son de moderada calidad y los estudios con SOHi presentan más deficiencias metodológicas que los estudios de SOHg. En la revisión sistemática de la USPSTF, en la que se incluyen estudios hasta 2007 y centra su revisión en 9 estudios de cohorte, se concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección de CCR (61-69%) que la prueba de SOHg *Hemoccult II* no rehidratada (25-38%), aunque menos especifica (91-98% frente a 98-99%, respectivamente).

Los *métodos de detección de SOHi cuantitativos*, que detectan entre 20 y 300 µg Hb/g de heces, y su lectura automatizada permiten elegir el punto de corte asociado con el óptimo balance entre sensibilidad y especificidad para un cribado poblacional en términos de disponibilidad de colonoscopias. Desde el año 2006 se han publicado varios estudios que comparan la validez de estas pruebas de SOHi con las pruebas de SOHg. En todos ellos la SOHi fue significativamente más eficaz que la de SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados.

Los estudios clínicos han utilizado ya sea una, dos o tres muestras de heces. No está claro si es necesario analizar múltiples muestras o no, no obstante, la adherencia puede ser mayor en el caso de una única determinación. En un estudio comparativo de pacientes al azar se comparó la tasa de participación de pacientes a los que se asignaron tres muestras de SOHg frente a los que se asignó una de SOHi. La tasa de participación fue del 46,9% frente al 59,6%. Dado que la participación es la clave de la eficacia de los programas de pruebas fecales, esta diferencia puede ser de importancia clínica.

En general, podemos concluir lo siguiente respecto a las pruebas de detección de SOH. En primer lugar, que las pruebas de detección de SOHi son más sensibles que la de SOHg estándar *Hemocult II* para la detección de CCR. No se sabe, no obstante, si la detección de SOHi es más efectiva en la reducción de la mortalidad por CCR en comparación con la determinación de SOH por un método más sensible (*Hemoccult Sensa*). En segundo lugar, con la excepción de las pruebas de SOHi cuantitativas, la sensibilidad para la detección de neoplasias avanzadas es inferior al 50% (en la mayoría de estudios varía entre el 25% y el 30%). Por ello, si las tasas de detección de lesiones avanzadas son bajas, el potencial para la prevención de CCR mediante la detección precoz y la eliminación de las lesiones precursoras será limitado. Según las últimas guías de cribado de CCR americanas (año 2008), se recomienda el empleo de SOHi, pues han demostrado poseer una sensibilidad en la detección de CCR mayor del 50% en su determinación en una sola muestra.

Análisis del ADN fecal

Recientemente se han desarrollado pruebas de heces para el análisis del ADN fecal que permiten identificar la presencia de células tumorales en las heces mediante técnicas de biología molecular.

No existen ensayos clínicos aleatorizados en los que se evalúe la eficacia del análisis de ADN fecal en el cribado de CCR en términos de incidencia o

mortalidad. En el año 2004 un gran estudio transversal encontró que la primera versión de la prueba de ADN en heces podría detectar el 52% de los pacientes con cáncer, sin embargo, un 18% de los pacientes tenían una neoplasia en estadio avanzado. Desde entonces la prueba ha sido revisada en distintos estudios de casos y controles, publicados en el 2007 y 2008, encontrando una sensibilidad del 87% y una especificidad para la detección de neoplasia del 40%.

No es invasiva, no requiere restricciones dietéticas o medicamentosas, ni preparación del colon. Su aceptabilidad es superior a la de otras técnicas de cribado de CCR y al menos tan aceptable como la prueba de SOHg. Se desconoce la relevancia clínica de un resultado positivo en un paciente con colonoscopia negativa. El elevado coste y la peor relación coste-efectividad en comparación con otras estrategias de cribado limitan su aplicabilidad. Además se necesitan estudios para determinar los intervalos apropiados entre dos determinaciones.

Como conclusión de las pruebas de cribado fecales se podría decir que son capaces de detectar neoplasias en fase inicial cuando pacientes asintomáticos son sometidos a determinaciones repetidas. Los estudios han demostrado una reducción en la mortalidad por CCR en aquellos individuos a los que se han realizado múltiples pruebas fecales. Las versiones actuales no detectan las lesiones precursoras con una sensibilidad elevada y por ello es probable que su determinación condicione una reducción modesta de la incidencia de CCR. Debido a su escasa sensibilidad cuando se realizan en una sola determinación, se precisa su repetición de forma anual pero, no obstante, los estudios demuestran que aproximadamente 25-40% de los sujetos asintomáticos que son sometidos a estas pruebas pierden su adherencia a los programas de cribado a lo largo del tiempo. La eficacia de estas pruebas depende igualmente de que a aquellos sujetos con resultados positivos se les realice una colonoscopia.

Detección de calprotectina fecal

La calprotectina es una proteína leucocitaria que predice el grado de inflamación colorrectal. Esta proteína se encuentra elevada en pacientes con CCR por lo que se ha propuesto que la concentración de la calprotectina en heces podría ser un marcador de neoplasias e inflamación del colon. Pero la variabilidad intraindividual que se produce entre los distintos días, así como el hecho de que no sea un marcador específico para patologías colorrectales, hace que se tomen precauciones a la hora de aceptarlo como marcador fiable, necesitándose que se lleven a cabo estudios específicos al respecto.

Pruebas estructurales

Estudios endoscópicos

Rectosigmoidoscopia

Consiste en un examen endoscópico directo de la mucosa colónica distal, en general hasta 60 cm del margen anal externo (colon descendente, sigma y recto). No precisa sedación para su realización pero sí la preparación del colon mediante enemas o la administración de laxantes.

Hasta la fecha se han realizado tres ensayos clínicos a gran escala en los que se evalúa la eficacia de la rectosigmoidoscopia a intervalos de 5 años en la identificación de adenomas y CCR en sujetos asintomáticos de edades comprendidas entre los 55 y 74 años. La tasa de detección de CCR (0,3-0,5%) y adenomas distales (7,2-12,1%) en la primera ronda de cribado fue superior a la obtenida en los ensayos clínicos de detección con SOHg (0,2 y 8%, respectivamente). No obstante, la detección de adenomas avanzados es significativamente inferior a la observada en el cribado mediante colonoscopia. Los resultados en términos de mortalidad aún no están disponibles.

Los estudios de casos y controles han demostrado que los individuos examinados mediante rectosigmoidoscopia han obtenido una reducción de la mortalidad por CCR de localización distal. Estudios de cribado mediante colonoscopia han demostrado que más del 30% de los pacientes con neoplasias avanzadas de localización proximal no tienen lesiones distales. Por tanto, cuando la rectosigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma avanzado es imperativa la realización de una colonoscopia, dada la mayor incidencia de lesiones sincrónicas proximales al trayecto explorado. En este tipo de estudios se estima que la rectosigmoidoscopia ejerce un efecto protector durante un período de 9-10 años. Sobre esta base se establece un intervalo de 5 años entre rectosigmoidoscopias de cribado. Este intervalo es menor que el empleado en el cribado mediante colonoscopia, dado que la sensibilidad de la rectosigmoidoscopia es menor. Los resultados disponibles hasta ahora muestran que es una técnica bien aceptada por la población, factible y segura. En comparación con la colonoscopia, es una prueba más segura pero, al no emplear habitualmente sedación, más molesta y por tanto con una menor adhesión a futuras rectosigmoidoscopias.

No existen ensayos clínicos aleatorizados en los que se evalúe la eficacia de la combinación de pruebas de determinación de SOH con la rectosigmoidoscopia. En estudios de casos y controles, se observa que la sensibilidad de la estrategia combinada no

es superior a la de la rectosigmoidoscopia aislada y además se ha observado que la adhesión a esta estrategia es menor que a cada una de las pruebas por separado. Por lo tanto, la estrategia combinada de detección de SOH y rectosigmoidoscopia no debería ser considerada en el cribado del CCR.

Colonoscopia

Consiste en un examen endoscópico directo de la mucosa de todo el colon, hasta el ciego. Se suele realizar bajo sedación y tras la preparación colónica previa mediante dieta y administración de laxantes.

No existen ensayos clínicos aleatorizados en los que se evalúe la eficacia de la colonoscopia en el cribado del CCR en términos de mortalidad. Sí existe evidencia clínica indirecta que avala la eficacia, viabilidad y la precisión de la colonoscopia en la detección del CCR. Estudios observacionales y de casos y controles estiman que la colonoscopia reduce la incidencia del CCR en 53-72% y su consiguiente mortalidad en un 31%. No obstante, estos estudios no tienen en cuenta las complicaciones asociadas a la técnica (sangrado o perforación entre otras) ni si los resultados de la misma consiguen una reducción de la mortalidad por todas las causas. El grupo americano para el estudio de pólipos *National Polyp Study* encontró que los pacientes con adenomas que habían sido sometidos a colonoscopia con polipectomía tuvieron una menor incidencia de CCR de la esperada en los siguientes 6 años. De manera similar diversos estudios de cohortes demuestran que la extirpación de pólipos disminuye la incidencia de CCR entre el 76 y el 90%, y que la colonoscopia detecta la mayoría de estas lesiones.

La colonoscopia podría suponer una ventaja respecto a otras pruebas no invasivas como la SOHg y SOHi. Actualmente están en marcha algunos ensayos clínicos aleatorizados que evalúan si la colonoscopia es superior a la determinación de SOH en el cribado de CCR. La Asociación Española de Gastroenterología ha puesto en marcha un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en población de riesgo medio que se lleva a cabo en 8 comunidades autónomas (Aragón, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Euskadi, Galicia, Madrid y Murcia) para evaluar la eficacia de la colonoscopia en comparación con la prueba de detección de SOHi.

La validez de la colonoscopia es difícil de analizar, dado que constituye la prueba de referencia. En una revisión sistemática se estima que la probabilidad de no detectar pólipos ≥ 10 mm es baja (2,1%; IC del 95%, 0,3-7,3%) y que a medida que el tamaño de los pólipos es menor la probabilidad de no ser detectados por la colonoscopia aumenta: del 13% (IC del 95%, 8,0-18%) para los adenomas entre 6 y 10 mm y del 26% (IC del 95%, 21-35%) para adenomas entre 1 y 5 mm. Ello ocurre especialmente en las lesiones localizadas en el colon derecho y con los adenomas planos.

Se desconoce cuál es el intervalo óptimo entre la realización de una siguiente colonoscopia partiendo de una previa normal. Se ha descrito que la detección de CCR es excepcional a los 5 años de una colonoscopia basal normal. El riesgo a los 10 años se ha evaluado en un estudio de cohortes retrospectivo que estima que una colonoscopia negativa se asocia con una incidencia ajustada de CCR que decrece en el tiempo de 0,66 (IC del 95%, 0,56-0,78) al año, de 0,55 (IC del 95%, 0,41-0,73) a los 5 años y de 0,28 (IC del 95%, 0,09-0,65) a los 10 años. A partir de un estudio de casos y controles se estima que la colonoscopia confiere un efecto protector durante 20 años o más (OR = 0,26; IC del 95%, 0,16-0,40). De acuerdo con estos resultados y con la historia natural del CCR, las guías de práctica clínica recomiendan un intervalo de 10 años entre colonoscopias negativas.

Cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica ha sido utilizada con éxito para visualizar el tracto gastrointestinal superior y el intestino delgado. Consiste en una cápsula que se introduce vía oral y posee una cámara de vídeo en los dos extremos que permite tomar fotografías a medida que progresa a través del tracto gastrointestinal. Las imágenes se transmiten a un dispositivo de grabación y son proyectadas en una pantalla de ordenador. Las innovaciones más recientes han incluido una fuente de iluminación formada por cuatro diodos que emiten luz blanca, una pequeña batería que dura unas 8 horas y una antena, todo ello incluido en el interior de una funda de plástico biocompatible. El ángulo de visión es de 140º, la ampliación de 1:8 y el tamaño mínimo de detección de 0,1 mm, lo que permite la visualización del colon.

La cápsula endoscópica que explora el colon precisa de una adecuada preparación colónica así como de una motilidad gastrointestinal no alterada. En los casos en los que el tránsito gastrointestinal se encuentre retardado puede haber una progresión lenta de la cápsula endoscópica y por tanto que se acabe la batería, por el contrario, en los casos en los que exista un tránsito acelerado puede haber lesiones que pasen desapercibidas.

En un estudio que comparó la cápsula endoscópica directamente con colonoscopia en 328 sujetos que fueron sometidos a colonoscopia de cribado, la cápsula endoscópica detectó el 73% de los adenomas avanzados y el 74% de todos los casos de CCR. En general, mediante colonoscopia se identifica el 90% de los pólipos ≥ 10 mm. En el caso de que la cápsula endoscópica identifique lesiones es obligatorio realizar una colonoscopia completa.

Se precisa la realización de estudios que comparen la rentabilidad de la cápsula endoscópica frente a la colonoscopia en pacientes de riesgo medio que son sometidos a programas de cribado de CCR, en los que se incluyan como objetivos valorar la adherencia a esta técnica así como su sensibilidad y especificidad en la detección de la neoplasia colorrectal avanzada.

Estudios radiológicos

Enema opaco

El enema de bario con doble contraste es una prueba radiológica que consiste en la administración de bario y aire a presión en el colon. Se realiza previa preparación colónica y no precisa sedación. Un resultado positivo requiere un examen completo del colon mediante colonoscopia.

Hasta la fecha, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen su eficacia en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad. La sensibilidad del enema opaco es menor que la de la colonoscopia y, además, no permite la toma de biopsias ni la resección simultánea de los pólipos. Existen dos estudios en los que se evalúa la sensibilidad y especificidad del enema opaco en la identificación de pólipos. En uno de ellos se estima una sensibilidad del 38% y una especificidad del 86% para pólipos de cualquier tamaño. En el otro estudio, se estima una sensibilidad del 41% y una especificidad del 82% para los pólipos > 5 mm, y de 48% y 90%, respectivamente para los de tamaño > 10 mm. Los metaanálisis que comparan el enema opaco de doble contraste con la colonoscopia convencional y la colonoscopia virtual concluyen que ambas técnicas son superiores al enema opaco. Por todo ello, no existe evidencia de que esta técnica sea eficaz en el contexto de un cribado poblacional de CCR.

Colonoscopia virtual

La colonoscopia virtual o la colonografía por tomografía computarizada (TC) consiste en la obtención de imágenes del colon mediante TC tras la insuflación del mismo con aire o dióxido de carbono y su posterior reconstrucción en dos o tres dimensiones. Requiere la misma preparación que la colonoscopia pero no precisa sedación, es menos invasiva, tiene un menor riesgo de perforación y se realiza en menos tiempo. Un resultado positivo requiere la realización de colonoscopia completa. Por otro lado, la colonoscopia virtual somete al paciente a una exposición a radiación elevada.

La evidencia sobre la efectividad de la colonoscopia virtual en el cribado de CCR es indirecta, basada en gran medida en el beneficio observado en la identificación de pólipos. Es más eficaz en la identificación de pólipos ≥ 10 mm que el enema opaco. Estudios que comparan esta técnica con la colonoscopia describen una capacidad de detección de la colonoscopia virtual del 90% de los pólipos ≥ 10 mm, porcentaje similar al descrito con la colonoscopia, con una tasa de falsos positivos del 14%, así como una capacidad de detección del 65,3% de los pólipos comprendidos entre 6 y 9 mm. En la mayoría de los estudios, se describe una mala capacidad de la colonoscopia virtual en la identificación de pólipos < 6 mm. No obstante, estudios en los que se han identificado pólipos de tamaño < 5 mm, describen una probabilidad de neoplasia < 50% pero, por otro lado, la identificación de tres o más adenomas, incluso < 5 mm, se asocia a un elevado riesgo de progresión neoplásica. No se sabe, por tanto, si los pólipos de pequeño tamaño pueden ser seguidos de forma segura mediante colonoscopia virtual. Es precisa la realización de estudios en los que se evalúe la eficacia de la realización de colonoscopias virtuales seriadas que permitan además determinar el patrón de progresión de los pólipos de pequeño tamaño. Estudios como estos, pueden ayudar a determinar qué pacientes obtendrían un máximo beneficio de la realización de la colonoscopia y qué pacientes podrían ser seguidos de forma segura mediante técnicas no invasivas.

Coste-efectividad de los programas de cribado

Se ha demostrado en dos metaanálisis que el cribado poblacional del CCR es coste-efectivo. No obstante, los estudios en los que se evalúa deberían valorarse en cada contexto y además representar una aproximación a la práctica clínica de cada medio. En España, no obstante, se ha descrito que la estrategia de cribado más coste-efectiva podría ser la prueba de detección de SOHi con periodicidad anual o bienal.

Estrategias de cribado e implementación en nuestro medio

Aunque las evidencias científicas indican que el cribado poblacional del CCR disminuye tanto la incidencia como la mortalidad del CCR, estas medidas están poco introducidas en la práctica clínica. Posiblemente por las características de las propias pruebas de cribado, la escasa percepción de su beneficio y la baja presión social. A pesar de que no existe una estrategia de cribado de elección, cualquiera de las que se aplique es mejor que la ausencia de cribado. Un programa de cribado poblacional será beneficioso si se aplica de forma sistemática, abarca a toda la población diana y es de calidad.

La Unión Europea, basándose en los estudios realizados en el Reino Unido, Dinamarca, Francia e Italia, recomendó en el año 2000 a todos sus estados miembros la implementación del cribado de CCR en la población comprendida entre los 50 y 74 años. Es más, en el seno de la Unión Europea, se está realizando una guía que cubrirá todo el proceso de cribado e incluirá recomendaciones sobre la estandarización de los procesos, el seguimiento del programa, su evaluación y las perspectivas futuras de cribado de CCR. En España, las comunidades autónomas de Cataluña, Valencia, Murcia, Cantabria, Canarias y el País Vasco ya han iniciado el cribado poblacional y otras comunidades como Andalucía y Navarra están en fase de planificación de su implantación en los próximos meses.

En Cataluña, por ejemplo, el programa de cribado de CCR se inició en el año 2000. La población incluida tenía edades comprendidas entre 50 y 69 años residentes en el área, y fue invitada a participar a través de la determinación bienal de SOHg y colonoscopia en los participantes con prueba positiva. Se realizó polipectomía de las lesiones detectadas o biopsias cuando no era posible la extirpación. En total se realizaron 442 colonoscopias de las 495 pruebas positivas. En 213 individuos se detectaron: 36 CCR, 121 adenomas de alto riesgo, 29 adenomas de bajo riesgo y 27 pólipos hiperplásicos. En el 25,8% de los casos el tamaño de los adenomas fue < 10 mm. La mayoría de las lesiones diagnosticadas (37,2%) estaban situadas en el colon distal, el 5,7% en localización proximal y en ambas localizaciones en el 5,2%. Las neoplasias avanzadas se asociaron significativamente al sexo masculino y a la localización distal. La prevalencia de neoplasias avanzadas en localización proximal entre los pacientes sin pólipos distales fue del 5,1%. Se concluye que el cribado poblacional mediante la determinación de SOHg es un método factible para detectar pequeñas lesiones preneoplásicas, factor clave para disminuir la incidencia de CCR.

Aplicaciones prácticas

Posiblemente el CCR sea uno de los ejemplos más claros en los que la detección y el tratamiento del tumor en estadios iniciales de la enfermedad modifique de forma positiva el pronóstico de la enfermedad, la agresividad terapéutica y el impacto sobre la calidad de vida. Asimismo, el coste del tratamiento se reduce y la mayoría de los análisis estima que el cribado de este cáncer tiene una razón coste-efectividad comparable con la de otras pruebas de cribado. No obstante, no existe una implementación generalizada del cribado del CCR en la práctica clínica habitual y ello puede deberse a los siguientes motivos:

- La única prueba con eficacia demostrada en un ensayo clínico aleatorizado, como es el *Hemoccult II* para la detección de SOH, es una prueba con baja sensibilidad, como ya se ha comentado. Las modificaciones que mejoran la sensibilidad (rehidratación de la muestra o las pruebas inmunológicas) conllevan una alteración de la especificidad que puede no ser aceptable en un programa de cribado poblacional. La confusión es notable en este ámbito y es difícil definir cuál es la prueba más recomendable a partir de las publicaciones existentes.
- La participación en todas las estrategias de cribado es baja en términos comparativos, probablemente debido a las características de las pruebas de cribado, el insuficiente conocimiento de sus beneficios entre la población en riesgo y el hecho de que no haya habido una presión social similar a la existente en el caso del cáncer de mama o el de próstata. La percepción social que existe en torno a los beneficios del cribado de CCR es indudablemente menor a la de otros cánceres, sin que haya razones epidemiológicas, preventivas o terapéuticas que expliquen este diferente impacto social.
- No hay suficientes profesionales con el grado de experiencia necesaria para realizar una colonoscopia con garantías, lo cual conlleva problemas importantes en el momento de planificar un programa de cribado poblacional.
- Las recomendaciones de las organizaciones sanitarias son poco concretas en cuanto a la prueba de cribado seleccionada y a su periodicidad, lo cual añade una dispersión de esfuerzos en el momento de efectuar una recomendación preventiva clara y concreta que sea asumible por las autoridades sanitarias.

PUNTOS CLAVE

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la prueba de Hemoccult II o de SOH mediante el método del guayaco (SOHg) reduce la mortalidad por CCR.
- La detección de SOHg anual es más eficaz que la bienal.
- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la participación con la prueba de detección inmunológica (SOHi) cuantitativa es superior a la SOHg pues no hacen falta restricciones dietéticas y tan sólo hace falta la recogida de una muestra de heces para su determinación.
- La detección de SOH es una prueba eficaz que debe ser considerada en el cribado de CCR.
- No existen evidencias suficientes como para incluir la determinación de calprotectina fecal en los programas de cribado de CCR.
- En el contexto de un cribado poblacional de CCR la rectosigmoidoscopia detecta más cánceres y adenomas distales que la prueba de detección de SOH. Se desconoce todavía si la rectosigmoidoscopia es eficaz en términos de reducción de la mortalidad.
- El riesgo de neoplasia proximal es más elevado cuando la rectosigmoidoscopia detecta un adenoma distal. La detección de un pólipo adenomatoso distal requiere la realización de una colonoscopia completa.
- El intervalo entre rectosigmoidoscopias debería ser, por lo menos, de 5 años.
- La rectosigmoidoscopia es una prueba eficaz que debería ser considerada en el cribado de CCR.
- En el contexto de un cribado poblacional de CCR la estrategia combinada de detección de SOHg y rectosigmoidoscopia no ha demostrado ser más eficaz que la sigmoidoscopia sola.
- Pruebas científicas indirectas muestran que la colonoscopia reduce la incidencia y la mortalidad del CCR.
- La sensibilidad de la colonoscopia para adenomas ≥ 10 mm es del 98% y para los de tamaño ≥ 5 mm del 97%.
- La colonoscopia ejerce un efecto protector durante un período de 10 años.
- La colonoscopia es una prueba eficaz que debería ser considerada en el cribado de CCR.
- La cápsula endoscópica no debería ser considerada en el cribado de CCR hasta que no se disponga de una mayor evidencia del beneficio, los costes y la aceptabilidad de la misma.
- En el contexto de un cribado poblacional de CCR no existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz.
- La colonoscopia virtual no debería ser considerada en el cribado del CCR mientras no se disponga de más evaluaciones sobre los beneficios, los costes y la aceptabilidad de esta nueva tecnología.
- La prueba de cribado que ha demostrado ser más coste-efectiva podría ser la prueba de detección de SOHi con periodicidad anual o bienal en individuos de edades comprendidas entre los 50 y 74 años.
- La elección de otras pruebas de cribado (SOHg anual o bienal, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años) podría estar justificada dependiendo, entre otros factores, de la aceptabilidad y la disponibilidad de recursos.

Lecturas recomendadas

- Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. Ann Intern Med 2008;149:441-50.
- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. J Natl Cancer Inst 2007;99:1-9.
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabenck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer: a populationbased, case-control study. Ann Intern Med 2009;150:1-8.
- Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. J Med Screen 2007;14:132-7.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. (2007). IARC Scientific Publications, Number 160, Cancer incidence in five continents, Volume, IX. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: http://www-dep.iarc.fr/ Date Accessed: November 12, 2008.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010;46:765-81.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127:2893-917.
- Guittet L, Bouvier V, Mariotte N et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. Gut 2007;56:210-4.
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD001216.
- Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwing L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol 2008;103:1541-9.
- Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. N Engl J Med 2008;359:1218-24.
- Itzkowitz SH, Brand R, Jandorf L et al. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. Am J Gastroenterol 2008;103:2862-2870.
- Johnson CD, Chen M-H, Toledano AY et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. N Engl J Med 2008;359:1207-17.
- Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:770-5.
- Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. N Z Med J 2007;120:U2629.
- Leung WK, Lau JYW, Suen BY et al. Repeat screening colonoscopy 5 years after normal baseline screening colonoscopy in average-risk Chinese: a prospective study. Am J Gastroenterol 2009;104:2028-34.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. Gastroenterology 2008;134:1570-95.
- Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV et al. Five year colon surveillance after screening colonoscopy. Gastroenterology 2007;133:1077-85.
- Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Br J Surg 2008;95:1029-36.
- López-Bastida J. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado de cáncer colorrectal en población general. Simposio "Avanzando hacia el cribado del cáncer colorrectal en España, Santa Cruz de Tenerife, 8 de noviembre de 2008, Asociación Española de Gastroenterología.
- Navarro M, Peris M, Binefa G et al. Colonoscopic findings from a pilot screening study for colorectal cancer in Catalonia. Rev Esp Enferm Dig 2008;100:343-8.
- Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. Am J Med 2007;120:203-10.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. Gastroenterology 2007;132:2304-12.
- Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. JAMA 2008;299:1027-35.
- Sosna J, Sella T, Sy O et al. Critical analysis of the performance of double-contrast barium enema for detecting colorectal polyps > or = 6 mm in the era of CT colonography. AJR Am J Roentgenol 2008;190:374-85.
- Van Gossum A, Muñoz-Navas M, Fernandez-Urien I et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. N Engl J Med 2009;361:264-70.
- Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology 2008;135:82-90.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. Lancet Oncol 2007;8:784-96.
- Weller D, Coleman D, Robertson R et al. The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England. Br J Cancer 2007;97:1601-5.
- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008;149:638-58.

15

Seguimiento de las lesiones detectadas en el cribado del cáncer colorrectal

B. Botella Mateu, V. Matallana Royo y M. Calvo Moya

Definiciones

- **Pacientes de riesgo medio:** individuos de 50 años o más sin factores de riesgo adicionales.
- **Adenomas avanzados:** lesiones menores de 10 mm, con componente velloso o con displasia epitelial de alto grado (DEAG).
- **Pólipo:** lesión circunscrita que protruye desde la pared hacia la luz intestinal.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte en Norteamérica y Europa con un riesgo acumulado a lo largo de la vida de hasta un 6%. La implantación del cribado del CCR en nuestro medio es todavía escasa. Sin embargo, cada vez son más los profesionales que son conscientes de la necesidad de que existan unas recomendaciones de cribado y seguimiento poblacional del CCR.

Entre un 20% y 25 % de los individuos que padecen CCR tienen antecedentes familiares de neoplasia colorrectal u otros tumores que hacen que sean considerados como individuos de alto riesgo. Estos pacientes deben ser manejados en consultas específicas por profesionales entrenados que sean capaces de identificarles, establecer su riesgo personal de padecer CCR, proponerles la estrategia de cribado más adecuada y realizar su seguimiento.

El 75% de los CCR aparecen en lo que denominamos individuos de riesgo medio, que son aquellos mayores de 50 años sin antecedentes personales ni familiares de CCR. La realización de estrategias de cribado en estos pacientes permite la detección precoz de dicha neoplasia así como la exéresis de las lesiones precursoras hasta en 3-10,5%. Esto hace que sea fundamental la creación de guías de práctica clínica y de documentos de consenso nacionales e internacionales, que indiquen al profesional responsable de estos pacientes, en función del riesgo de presentar en un futuro CCR o lesiones precursoras, el intervalo apropiado para la nueva exploración.

Descripción del algoritmo

Diversas pruebas científicas indirectas derivadas de estudios epidemiológicos y genéticos apoyan la secuencia adenoma carcinoma. Los adenomas son lesiones que muestran toda una gama de cambios displásicos que abarcan desde la displasia epitelial de bajo grado (DEBG) a la de alto grado (DEAG) o el carcinoma *in situ*. La prevalencia de adenomas en las poblaciones occidentales puede llegar hasta el 40%, a pesar de lo cual tan sólo el 5% de los adenomas colorrectales experimentan transformación carcinomatosa. En general, el crecimiento de los adenomas es lento: se estima entre los 5 y 10 años el tiempo necesario para que un pólipo de 10 mm se trasforme en un cáncer invasivo. Las estrategias de prevención del CCR deben ir dirigidas fundamentalmente a detectar de manera temprana los adenomas avanzados, dado que son los que tienen mayor probabilidad de progresar a cáncer (Fig. 15-1).

Colonoscopia basal sin hallazgos

El intervalo apropiado para realizar una nueva colonoscopia después de una colonoscopia negativa es incierto. Las indicaciones dadas por las guías de práctica clínica actuales se basan en estudios realizados a individuos asintomáticos de riesgo medio a los que se les realizó una colonoscopia de cribado y no se identificaron pólipos. Estos estudios demuestran que el riesgo de presentar un CCR o un adenoma avanzado en los siguientes 5 años es

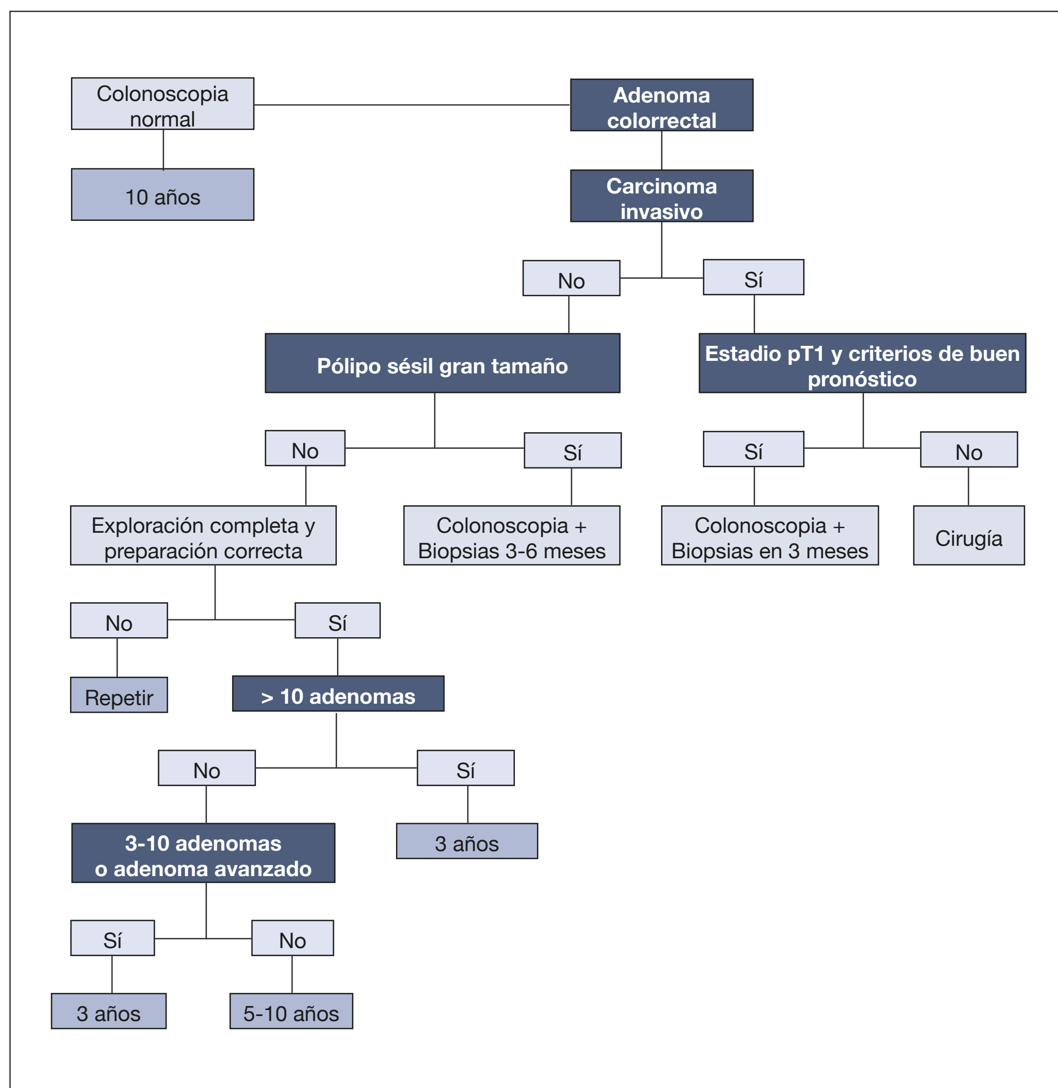


Figura 15-1. Seguimiento de lesiones detectadas en el cribado del cáncer colorrectal.

aproximadamente del 1,4 al 2,4%. El riesgo a los 10 años se ha evaluado en un estudio de cohortes prospectivo que estima que una colonoscopia negativa se asocia con una incidencia ajustada de CCR que decrece en el tiempo, siendo de 0,66 (IC del 95%, 0,56-0,78) al año, de 0,55 (IC de 95%, 0,41-0,73) a los 5 años y de 0,28 (IC del 95%, 0,09-0,65) a los 10 años. De acuerdo con estos resultados y con la historia natural del CCR las guías de práctica clínica, tanto europeas como americanas, recomiendan de manera conservadora un intervalo de 10 años entre colonoscopias negativas.

Colonoscopia basal con pólipos

Con el término pólipo se define cualquier tumor circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. La mayor parte de los pólipos son esporádicos, correspondiendo el 67% a adenomas y el 11% a pólipos hiperplásicos. Los adenomas se clasifican a su vez en: adenomas tubulares (con < 20 % de componente velloso), tubulovellosos y vellosos (con > 80% de componente velloso). Según datos del *Nacional Polyp Study* el 87% son tubulares, el 8% tubulovellosos y el 5% vellosos. Desde el punto de vista práctico los pólipos se dividen en preneoplásicos

y no neoplásicos. Se consideran preneoplásicos los adenomas, mientras que los pólipos inflamatorios, hamartomatosos e hiperplásicos son no neoplásicos. Como excepción a esta regla está el síndrome de poliposis hiperplásica, en el que van a existir múltiples pólipos hiperplásicos en todo el colon de más de 5 mm y son potencialmente premalignos. Dentro de los adenomas los tubulovellosos son los pólipos con mayor riesgo de malignización.

Cuando en una colonoscopia de cribado se encuentra un pólipo siempre hay que proceder a la resección completa. Esto se hará, en función de las características del mismo, mediante polipectomía, mucosectomía endoscópica o polipectomía quirúrgica.

La polipectomía endoscópica es una técnica que permite la exéresis de la mayor parte de los pólipos sésiles o pediculados. Los pólipos resecados deben ser recuperados siempre y analizados por un patólogo. El examen debe describir la histología del pólipo, determinar el grado de displasia y evaluar la presencia de malignidad. En los pólipos planos la mucosectomía es la técnica de elección.

La polipectomía debe considerarse el tratamiento definitivo cuando se ha efectuado la resección completa del pólipo y el análisis histológico descarta la presencia de carcinoma invasivo. También puede considerarse el tratamiento definitivo cuando el análisis histológico muestra un carcinoma que invade la submucosa (pT1 de la clasificación TNM), siempre que la resección haya sido completa y en bloque, y se cumplan los siguientes criterios de buen pronóstico: el margen de la resección está libre de enfermedad, el carcinoma es bien diferenciado o moderadamente diferenciado y hay ausencia de invasión vascular o linfática. En estos pacientes se realizará un control endoscópico con toma de biopsias de la zona de resección a los 3 meses para confirmar la resección completa, con vigilancia endoscópica posterior.

La resección quirúrgica debe considerarse como tratamiento inicial en aquellos adenomas sésiles de gran tamaño y con base de implantación amplia que, por razones técnicas, no puedan ser extirpados de forma completa y segura mediante colonoscopia. Se acepta efectuar una resección quirúrgica de entrada en los pacientes mencionados antes con lesiones pT1 ya, que se ha descrito afectación metastásica de los ganglios locorregionales hasta en el 10% de los casos. Además, cuando el análisis de una pieza de polipectomía confirme la presencia de un carcinoma invasivo debe considerarse la realización de tratamiento quirúrgico complementario.

Las estrategias de vigilancia endoscópica de los pacientes con adenomas colorrectales tras la polipectomía se basan en premisas extraídas del estudio de diversas cohortes de pacientes. En estas cohortes se observó que la detección de CCR en los 5 años después de una colonoscopia basal normal es extremadamente infrecuente. Sin embargo, los pacientes que presentaban adenomas subsidiarios de polipectomía en la colonoscopia basal presentaban un riesgo de CCR en los siguientes 3-5 años del 0,3 al 0,9%. Analizando estos datos, vieron que estos tumores aparecían en un 52% de los pacientes sobre lesiones no detectadas en la colonoscopia basal, en un 24% sobre lesiones nuevas y en un 19% sobre lesiones no bien resecadas.

En estudios que comparan la exactitud diagnóstica de la colonoscopia frente a la de la colonoscopia virtual se objetivó que la colonoscopia no detecta entre 2-12% de los pólipos mayores o iguales a 10 mm y no detecta un 20% de las lesiones mayores o iguales a 6 mm, por lo que un reto importante para la colonoscopia es mejorar la detección de estas lesiones. Analizando este tema en profundidad, otros autores hacen hincapié en la importancia del tiempo de retirada del endoscopio así como en la limpieza del colon para aumentar la exactitud diagnóstica de la colonoscopia.

Otro caballo de batalla en el cribado del CCR es la presencia de adenomas planos, lesiones que aparecen hasta en el 9% de los pacientes, que son difíciles de detectar incluso para endoscopistas experimentados. Hasta un 0,8% de estas lesiones presentan DEAG o carcinoma invasivo en el momento del diagnóstico, sobre todo aquellas con depresión central, lo que hace que se esté plateando el uso de técnicas especiales de endoscopia para la detección de estas lesiones en determinados pacientes.

El riesgo de desarrollar un CCR o adenoma con DEAG durante el seguimiento se asocia al tamaño de la lesión inicial, a la proporción del componente velloso y a la presencia de adenomas múltiples, así como a la edad y a la presencia de pólipos en el colon proximal. La mayor parte de los adenomas detectados durante el seguimiento son de pequeño tamaño (menores a 10 mm) y sin cambios degenerativos.

Parece que algunas neoplasias se desarrollan a partir de pólipos resecados de forma incompleta, por lo que es importante hacer referencia a si la exéresis de las lesiones ha sido completa y revisar las escaras de aquellas lesiones resecadas de mayor riesgo para comprobar que no existe lesión residual.

En dos ensayos clínicos aleatorizados se han estudiado los intervalos de vigilancia endoscópica tras

polipectomía. Sus resultados indican que es posible estratificar el riesgo de recurrencia de los adenomas según los hallazgos de la exploración basal.

De acuerdo con los datos mencionados previamente, las estrategias de vigilancia endoscópica se basan en la estratificación de los pacientes en función del riesgo de lesiones metacrónicas, así como de identificar lesiones residuales o sincrónicas que hayan pasado desapercibidas en la exploración inicial:

- Si la colonoscopia únicamente demuestra la presencia de pólipos hiperplásicos rectales de pequeño tamaño, esta exploración debe ser considerada como normal y, por tanto, estos pacientes deben ser incluidos en cribado poblacional a los 10 años.
- En un paciente con adenoma sésil grande (mayor de 2 cm) que haya requerido resección fragmentada, debe realizarse una nueva colonoscopia con toma de biopsias en el plazo de 3-6 meses para confirmar la resección.
- En los pacientes con más de 10 adenomas debe realizarse una colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años.
- Los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (mayor o igual a 10 mm, con componente velloso o DEAG) el intervalo debe ser de 3 años.
- Los pacientes con 1-2 adenomas de pequeño tamaño (menor a 10 mm) y DEBG, este intervalo puede ser de 5 a 10 años, en función de otros factores (colonoscopias previas, historia familiar, etc.). Se considera que estos pacientes tienen un riesgo de neoplasia avanzada a los 5 años de 4-5%, que es inferior al de los pacientes con neoplasia avanzada en la endoscopia inicial, que aumenta hasta 9-17% a los 5 años.
- El intervalo de las sucesivas colonoscopias dependerá de los hallazgos de la previa (número de adenomas e histología). En los pacientes con 3-10 adenomas o adenoma avanzado, si la primera colonoscopia es normal o demuestra únicamente uno o dos adenomas de pequeño tamaño (menor de 10 mm) y DEBG, el intervalo hasta la siguiente puede ser de 5 años.
- La estrategia debe individualizarse en función de la edad y la comorbilidad del paciente e interrumpirse cuando haya razones para pensar que el seguimiento no puede prolongar su calidad de vida.

Aplicaciones prácticas

Dado que el cribado del CCR en los individuos de riesgo medio es un hecho, los profesionales que se van a encargar de éste tienen que conocer las herramientas de las que se dispone a día de hoy para el manejo de las lesiones detectadas y el intervalo de las sucesivas colonoscopias (Tabla 15-1).

Tabla 15-1. Recomendaciones de seguimiento

Hallazgos colonoscopia basal	Intervalo de seguimiento recomendado
Sin pólipos	10 años
Pólipos hiperplásicos: recto y sigma	10 años
1 o 2 adenomas < 10 mm	5-10 años
3 o más adenomas tubulares	3 años
Adenoma velloso	3 años
Adenoma con displasia de alto grado	3 años
Cáncer invasivo	1 año
Resección incompleta de lesión	3 meses

Puntos clave

- Es fundamental conocer el riesgo individualizado de CCR que tienen los pacientes para poder darles recomendaciones de cribado e intervalos de seguimiento apropiados.
- Las recomendaciones de seguimiento se basan en individuos que se han sometido a una colonoscopia completa, con preparación apropiada, con resección y análisis histológico de los pólipos encontrados.
- Es fundamental intentar cumplir las indicaciones para no someter a los pacientes a riesgos innecesarios que no vayan a traducirse en una mejoría de su supervivencia.

Lecturas recomendadas

- Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. Scand J Gastroenterol 1999;34:4-11.
- Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. Gut 2002;51:V6-9.
- Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. N Engl J Med 2006;355:2533-41.
- Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2000;95:3053-63.
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? Gut 2006;55:1145-50.
- Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC et al. Computed tomographic colonograhy (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasm. JAMA 2004;291:1713-9.
- Guía de práctica clínica. Actualización 2009. Prevención de cáncer colorrectal. www.guiasgastro.net.
- Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. N Engl J Med 2008;359:1218-24.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. Gastroenterology 2008;134:1570-95.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines in oncologv. 2008.
- O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology 1990;98:371-9.
- Rex DK, Bond JH, Winawer S et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol 2002;97:1296-308.
- Robertson DL, Lieberman DA, Winawer SJ. et al. Interval cancer after total colonoscopy: results from a pooled analysis of eight studies. Gastroenterology 2008; 134: A-111-A-112.
- Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. JAMA 2006;295:2366-73.
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi- Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 2006;130:1872-85.
- Yang VW, Lewis J, Wang TC, Rustgi AK. Colon cancer: an update and future directions. Gastroenterology 2010;138:2027-8.

16

Síndrome de cáncer colorrectal familiar tipo X

M. R. Burón Fernández y M. J. Oruezábal Moreno

DEFINICIONES

- **Epigenética:** hace referencia a cambios en la función de un gen heredable mitótica y/o meióticamente y que no pueden ser explicados por cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN). Entre los procesos epigenéticos implicados en la carcinogénesis, el mejor conocido es el de la metilación aberrante de la citosina (C) en los dinucleótidos 5'CpG3' (G: guanina). La hipermetilación de CpG del promotor de MLH1 se asocia con una baja expresión de este gen, tanto en líneas celulares como en tumores primarios. En tumores de localización colorrectal, gástrico y endometrio de origen esporádico, el estado de alta inestabilidad de microsatélites se atribuye a la hipermetilación del promotor de MLH1.
- **Microsatélites:** regiones del genoma eucariótico en las que una secuencia corta (de 1 a 6 nucleótidos), con una extensión menor de 100 pares de bases, se repiten en tándem cierto número de veces. La mayoría se localizan en regiones no codificantes (por ejemplo, BAT-26) aunque en algunos casos aparecen en regiones codificantes (por ejemplo, TGFbRII, inhibidor de la proliferación celular, o BAX, inductor de apoptosis).

  Pueden ser de dos tipos fundamentalmente:

  - **Altamente polimórficos (longitud del tracto muy variable).** Utilizados en análisis de:
    - Perdida de heterocigosidad.
    - Pruebas de paternidad, etc.
  - **Conservados, *cuasi*-monomórficos.** Usados como marcadores de inestabilidad de microsatélites.

  Con frecuencia se producen errores durante la replicación del ADN por un mecanismo denominado deslizamiento de hebras o *slippage* descrito por Streisinger en 1966. Habitualmente los sistemas reparadores posreplicativos, los *mismatch repair machinery* (MMR), reparan eficientemente estos errores ya que las hebras que contienen los microsatélites pueden volver a aparearse al ser secuencias repetitivas garantizando que continúe la replicación. Si no existe complementariedad en el extremo 3', la replicación no continúa hasta que la alineación sea correcta. Los errores provocan inserciones/deleciones en regiones codificantes, lo que implica cambios en el patrón de lectura. A partir del lugar de la inserción se modifica totalmente la secuencia de aminoácidos de la proteína resultante pudiendo dar lugar a la aparición de un codón *stop* prematuro y originar proteínas truncadas.
- **Fenotipo mutador:** se considera que un tumor presenta un fenotipo mutador cuando existe una alteración en al menos un 40% del patrón de microsatélites o en dos de los tres marcadores empleados.

  Los tumores de fenotipo mutador se caracterizan por tener alterados genes reparadores del ADN, como el hMSH2 o el hMLH1, con lo que se produce la acumulación de errores de replicación. Estos errores pueden detectarse mediante el análisis de inestabilidad de microsatélites, ya que los microsatélites, por su carácter repetitivo son más propensos a los errores de la ADN

DEFINICIONES

polimerasa. Se ha visto que aquellos microsatélites cuya repetición es de simplemente un nucleótido son marcadores más sensibles en la identificación de este fenotipo.

- **Pérdida de heterocigosidad:** el criterio de pérdida de heterocigosidad está definido por la ausencia o reducción de al menos un 50% de un alelo en tejido tumoral con respecto a su homónimo en mucosa sana.

  Hay varias maneras por las que una célula puede sufrir pérdida de heterocigosidad. Un cromosoma completo que contiene un alelo normal se puede perder debido a un fallo en la segregación de los cromosomas durante la mitosis. Alternativamente, un intercambio no balanceado de material genético puede ocurrir en un proceso conocido como traslocación. Los genes normales también pueden perderse durante la recombinación mitótica o como consecuencia de una mutación puntual en el segundo alelo, lo que conduce a la inactivación del alelo normal.

- **Criterios de Ámsterdam I:** el síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico carece de manifestaciones clínicas específicas y singulares, por lo que es fundamental para su diagnóstico la historia familiar. Los criterios clínicos de Ámsterdam y Bethesda han sido desarrollados para tal efecto y son los siguientes:

  Tres o más familiares con cáncer colorrectal, más todos de los siguientes:
  - Un paciente afectado debería ser un familiar de primer grado de los otros dos.
  - El cáncer colorrectal debería comprometer al menos dos generaciones.
  - Al menos un caso de cáncer colorrectal debería ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.

- **Criterios de Ámsterdam II:** criterios revisados por el *International Collaborative Group sobre cáncer colorrectal no poliposo hereditario* (HNPCC: *hereditary nonpolyposis colorectal cancer):*

  Tres o más familiares afectados de tumores asociados a HNPCC (cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) más todos los criterios siguientes:
  - Uno de los casos afectados debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
  - Dos o más generaciones sucesivas deben estar afectadas.
  - Diagnóstico de uno de los casos afectados antes de los 50 años.

  La poliposis familiar adenomatosa debería ser excluida de los casos de cáncer colorrectal. Los tumores deben ser verificados por un examen histopatológico.

- **Criterios de Amsterdam modificados:** uno de estos criterios necesita ser encontrado:
  - En familias muy pequeñas se puede considerar que tienen un HNPCC con sólo dos cánceres colorrectales en familiares de primer grado si al menos 2 generaciones tienen cáncer y al menos un caso de cáncer colorrectal fue diagnosticado a los 55 años de edad.
  - En familias con dos parientes de primer grado afectados por cáncer colorrectal, la presencia de un tercer familiar con una neoplasia poco común de comienzo temprano o cáncer de endometrio es suficiente.

- **Criterios revisados de Bethesda:** se necesita cumplir los siguientes criterios:
  - Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad.
  - Tumores colorrectales sincrónicos o metacrónicos u otros relacionados con HNPCC (esto incluye estómago, vejiga, uréter, pelvis renal, tracto biliar, cerebro [glioblastoma], adenomas de glándulas sebáceas, queratoacantomas y carcinoma de intestino delgado), sin considerar la edad.
  - Cáncer colorrectal con una elevada inestabilidad de microsatélites diagnosticado antes de los 60 años.
  - Cáncer colorrectal con uno o más familiares de primera generación con cáncer colorrectal u otros tumores relacionados con HNPCC. Uno de los cánceres debe ser diagnosticado antes de los 50 años (esto incluye adenomas, que deben de haber sido diagnosticados antes de los 40 años).
  - Cáncer colorrectal con dos o más familiares con cáncer colorrectal u otros tumores relacionados con HNPCC, sin considerar la edad.

Introducción

En la actualidad, la denominación de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis incluye el síndrome de Lynch y el cáncer colorrectal familiar tipo X, mientras que anteriormente este término se consideraba sinónimo.

Desde un punto de vista molecular, esta entidad se caracteriza por la existencia de múltiples mutaciones somáticas en fragmentos repetitivos de ADN. Este fenómeno, denominado inestabilidad de microsatélites, traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN, los cuales son consecuencia de mutaciones germinales en los genes responsables de su reparación, los MMR, fundamentalmente el MLH1, el MSH2, el MSH6 y el PMS2, que se transmiten con un patrón de herencia autosómica dominante y que se caracterizan por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de cáncer colorrectal, predominantemente en el colon derecho, y una elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias de otro origen (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado, etc.).

El diagnóstico clínico de esta enfermedad se establece a partir de la historia familiar sobre la base de los criterios de Ámsterdam I-II, la cual se complementa con la realización de estudios moleculares (técnicas de inestabilidad de microsatélites y/o la inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras del ADN) y genéticos (identificación de una mutación germinal en genes reparadores del ADN).

Desde hace poco tiempo se sabe que aproximadamente sólo la mitad de las familias que cumplen los criterios de Ámsterdam presentan mutaciones en los genes MMR. La otra mitad de las familias no tienen mutaciones germinales en los genes de reparación del ADN. Además los estudios clínicos y epidemiológicos muestran que estas familias son diferentes de las familias con el síndrome de Lynch, por lo que en el 2009 Lindor et al. se refirieron a estas familias con el nombre de cáncer colorrectal familiar tipo X.

Descripción del algoritmo

Aproximadamente el 5% de los cánceres colorrectales (CCR) están asociados a mutaciones heredadas altamente penetrantes que determinan presentaciones clínicas bien caracterizadas. Los restantes 20% a 30% de los CCR hereditarios probablemente son causados por alteraciones en genes más frecuentes y menos penetrantes, tales como, por ejemplo, polimorfismos en los genes que regulan el metabolismo.

El síndrome de CCR familiar tipo X es un grupo de reciente definición dentro del CCR, que engloba aquellos casos que cumplen los criterios clínicos de Ámsterdam para el síndrome de Lynch, pero no tienen ninguna mutación germinal de los genes de reparación en el apareamiento de las bases del ADN (o MMR) (Fig. 16-1).

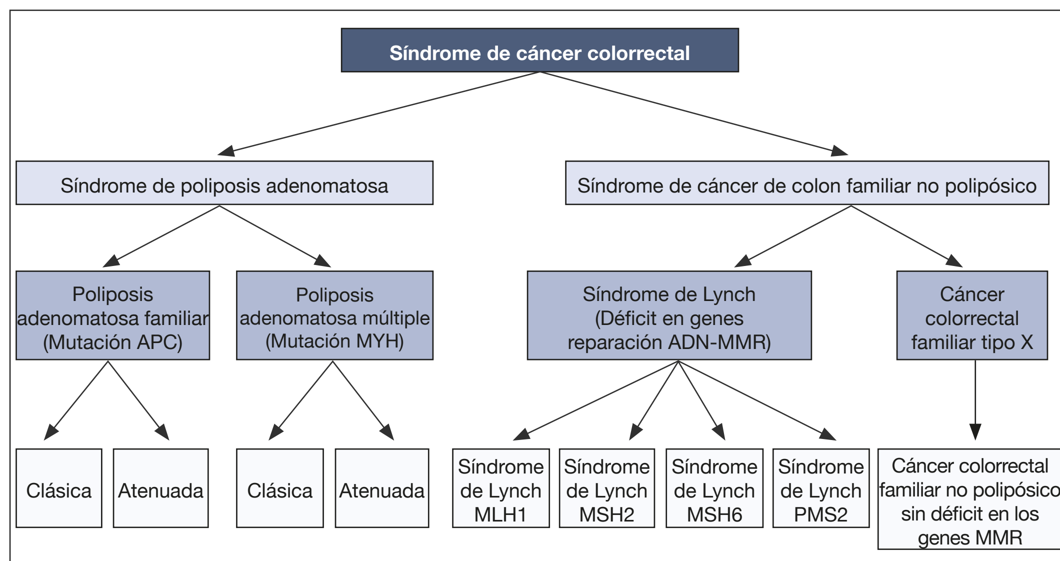


Figura 16-1. Clasificación de los síndromes de cáncer colorrectal hereditario.

Síndromes de cáncer colorrectal hereditario

Los síndromes de CCR hereditario se clasifican según estén asociados a la formación de pólipos (poliposis adenomatosa familiar y poliposis adenomatosa múltiple asociada a MYH) o a su ausencia (síndrome de Lynch o CCR no asociado a poliposis).

La poliposis adenomatosa familiar se hereda con carácter autosómico dominante, en relación con una mutación del gen APC, situado en el brazo largo del cromosoma 5, entre 5q21-q22. Se caracteriza por la aparición en individuos jóvenes de cientos de pólipos adenomatosos a lo largo del colon y del recto, evolucionando invariablemente hacia la transformación maligna en CCR antes de los 40 años si no se practica previamente una colectomía total. Este síndrome presenta algunas variantes, dependiendo de si el número de pólipos es inferior a 100 y mayor de 10 (poliposis adenomatosa familiar atenuada), se asocia a la presencia de tumores de tejidos blandos y óseos (síndrome de Gardner) o a tumores del sistema nervioso central (síndrome de Turcot).

La poliposis adenomatosa múltiple es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la presencia de poliposis adenomatosa en el colon y un riesgo de CCR aumentado. El defecto genético que caracteriza a esta entidad consiste en mutaciones bialélicas en el gen MYH. El fenotipo es similar al de la poliposis adenomatosa familiar atenuada, incluyendo una mayor incidencia de pólipos en colon derecho respecto a la población general. Habitualmente la enfermedad se inicia a partir de los 40 años de edad, aunque tanto los adenomas como el CCR pueden aparecer a edades más tempranas. Al igual que en la poliposis adenomatosa familiar, es frecuente la aparición de adenomas en duodeno y estómago con un incremento del riesgo de cáncer en estas localizaciones así como de ovario, vejiga, tumores de las glándulas sebáceas y, probablemente, cáncer de mama.

Dentro de los síndromes de predisposición hereditaria no asociados a pólipos está el síndrome de Lynch que se divide a su vez en síndrome de Lynch I y II, ambos de herencia autosómica dominante. El Lynch I se caracteriza por el desarrollo de carcinomas múltiples de colon a una edad más temprana de lo esperado (mediana de 46 años), localizándose la mayoría de los tumores en el colon proximal. En el 70% de los casos la transformación maligna ocurre directamente a partir de la mucosa sin lesión polipoidea previa, sin embargo, en el 30% de los casos restantes pueden encontrarse pólipos adenomatosos cuyo tiempo de transformación maligna es sólo de 2 a 3 años.

El Lynch II es más común y se caracteriza por la asociación de CCR temprano con otros adenocarcinomas en otras localizaciones como el endometrio, el estómago, el intestino delgado, el uréter, la pelvis renal, las vías biliares o el páncreas.

Agregación familiar del cáncer colorrectal

Los estudios de base poblacional han demostrado que aproximadamente el 20% de todos los CCR ocurren en familias con un riesgo aumentado por tener un familiar con CCR antes de los 50 años de edad o dos familiares de primer grado. Esta agregación familiar constituye un modelo muy interesante que ha permitido identificar factores genéticos asociados con un mayor riesgo de cáncer colorrectal.

Se sabe que entre el 0,8% y el 2,3% de todas las familias cumplen los criterios de Ámsterdam I o II para el síndrome de Lynch, y del 40% al 70% de estos no tienen deficiencia de los genes de reparación del ADN, por lo que se ha denominado a este síndrome cáncer colorrectal familiar tipo X. Los genes de este síndrome tipo *X* es probable que sean poco comunes, pero con la suficiente penetrancia como para dar lugar a un patrón de segregación autosómico dominante. Se han identificado diversas regiones cromosómicas que podrían contener genes que confieren este aumento de riesgo, como 7q31, 9q22.33, 3q21-24 y 11q23. Estos genes determinan un riesgo pequeño pero con un efecto aditivo. Además se han descrito polimorfismos que pueden modificar la penetrancia de otros genes de alto riesgo, tales como aquellos asociados con el síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar, mediante interacciones gen-gen y gen-medio ambiente. Los polimorfismos asociados con un aumento de riesgo de cáncer de colon incluyen APC-I1307K, HRAS1-VNTR, MTHFR, TCF7L2, TGFBR1 * 6ª, Smad7, los genes que codifican la N-acetil transferasa 1 y 2 (NAT1, NAT2) y los que codifican la glutatión S-transferasa Mu (GSTM1), Theta (GSTT1) y Pi (GSTP1). Estas variantes confieren un riesgo modesto, pero su alta frecuencia en la población general hace que puedan afectar a la incidencia global del CCR.

Desde el punto de vista clínico el riesgo de CCR es menor en las familias con agregación familiar que en el síndrome de Lynch, la edad promedio de diagnóstico es de 10 años después y la mayoría de los cánceres se ubican en el lado izquierdo. La prevalencia de cáncer de endometrio es más alta que en la población general y hay un porcentaje significativo de pólipos adenomatosos y de cáncer metacrónico y/o sincrónico.

Aplicaciones prácticas

Genes de baja prevalencia

Actualmente, se están buscando genes responsables de otros CCR familiares con sistema de MMR normal.

El análisis del ligamiento en pares de hermanos ha identificado varias regiones cromosómicas como 9q22.2-31.223, 11q13.2- 11q13.4, 11q22.1-23.1, 14q23.1 y 14q24.1-25, que pueden contribuir a la predisposición a la enfermedad en subgrupos de pacientes con agregación familiar de cáncer colorrectal.

El polimorfismo TGFBR1*6A es una variante relativamente común del gen TGFB1R (14% de la población es portadora de una o más copias) y se ha asociado de manera consistente con un aumento de la incidencia de cáncer de colon, mama y ovario. Las personas sanas con polimorfismo TGFBR1*6A presentan un mayor riesgo de desarrollar CCR (OR, 1,20; 95% IC, 1,01-1,43) y el riesgo es especialmente alto para homocigotos TGFBR1*6A (OR, 2,02; 95% CI, 1,18 -3,48).

La mutación I1307K APC se ha encontrado en el 6% de los judios ashkenazi y en un 28% de los askenazíes con antecedentes familiares de CCR.

Por otra parte, el genotipado de un gran número de polimorfismos de un solo nucleótido ha identificado diversos *loci* en las regiones 8q23.3, 8q24.21, 10p14, 11q23.1, 15q13.3 y 18q21. Aunque el aumento en el riesgo asociado con cada polimorfismo de un solo nucleótido es modesto, cada *locus* contribuye de modo independiente al riesgo de CCR, por lo que aumenta el riesgo en los portadores de múltiples polimorfismos de un solo nucleótido. Existe una asociación genotipo-fenotipo en relación con estas variantes, de tal forma que el polimorfismo de un solo nucleótido localizado en la región cromosómica 8q23.3 se asocia significativamente a CCR en estadios más avanzados, el localizado en 14q22.2 a la presencia de adenomas colorrectales, y el localizado en 8q24.21 a historia familiar de CCR. Si se confirman estos hallazgos, estaríamos en disposición de ofrecer estrategias de cribado o vigilancia ajustadas al riesgo individual de desarrollar CCR.

Desde hace poco se ha sugerido que algunos de estos alelos también pueden modificar el riesgo en los portadores de la mutación del síndrome de Lynch, lo cual puede ayudar a identificar nuevos enfoques para la prevención del CCR y el tratamiento.

Caracterización del síndrome de cáncer colorrectal tipo X

Las familias que cumplen los criterios de Ámsterdam sin déficit en los genes reparadores del ADN tienen una incidencia en el patrón de tumores claramente diferente a las familias con síndrome de Lynch.

Se ha intentado caracterizar el síndrome de cáncer colorrectal familiar tipo X analizando la inestabilidad en diez microsatélites (4 marcadores mononucleótidos [BAT25, BAT26, BAT40, BAT34C4], 5 marcadores dinucleótidos [D5S346, D17S250, ACTC, D18S55, D10S197] y MYCL) en familias con criterios diagnósticos, lo cual ha permitido clasificar este síndrome en un grupo con alta inestabilidad de microsatélites, si más del 30% de los marcadores presentan variaciones en la longitud de su secuencia, y otro grupo con baja inestabilidad de microsatélites o estables, si menos del 30% de los marcadores son inestables.

Las familias sin deficiencia de MMR pero con alta inestabilidad de microsatélites muestran una incidencia de tumores similar a la descrita en el síndrome de Lynch: alta incidencia de cáncer de colon y recto, de endometrio, estómago, intestino delgado y uréter, y una incidencia similar a la población general de cáncer de mama, pulmón, próstata u otras localizaciones. En cambio en las familias sin déficit de los MMR y estabilidad de microsatélites tienen un incremento modesto en la incidencia de cáncer colorrectal y similar incidencia para el resto de los tumores malignos.

También existen diferencias fenotípicas evidentes en ambos grupos: los tumores con inestabilidad de microsatélites se localizan con frecuencia en el colon derecho (70,6%) y una alta proporción producen mucina (40%). Por el contrario, la mayoría de los tumores estables (79%) se localizan en el colon izquierdo y en el recto, y en general no producen mucina. Aparte de estas características, parece que hay una mayor asociación con pólipos en el grupo de pacientes con tumores con baja inestabilidad de microsatélites, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Por lo tanto, aunque hay pocos estudios sobre el riesgo de cáncer en las familias con síndrome de cáncer colorrectal familiar tipo X parece que es un grupo heterogéneo con diferencias claras entre los que presentan inestabilidad de microsatélites alta y baja o estables. En este último grupo la incidencia de tumores es muy similar a la población general aunque podemos observar agregaciones inespecíficas o específicas de determinados tumores por simple

casualidad, o bien relacionados con un mismo estilo de vida. Por tanto, los individuos de estas familias deberían seguir las mismas recomendaciones que las establecidas para la población general y a la misma edad, dado que la edad media del diagnóstico de cáncer colorrectal es en torno a los 60 años.

En cambio, en las familias con síndrome de CCR tipo X con inestabilidad de microsatélites la edad media del diagnóstico de cáncer colorrectal es considerablemente menor (mediana de 48,7 años) que en el grupo con baja inestabilidad de microsatélites o estables, debiendo realizar un seguimiento similar al indicado a los pacientes con síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

Sin embargo, esta clasificación basada en la inmunohistoquímica y en la inestabilidad de microsatélites tiene limitaciones, por lo que su interpretación debe hacerse con cautela y siempre considerando la historia familiar y una valoración por un experto, ya que, en primer lugar pueden ocurrir fenocopias en cualquier familia, y en segundo lugar porque la inestabilidad de microsatélites puede ser secundaria a una hipermetilación del promotor hMLH1 lo cual puede aparecer a cualquier edad y, aunque no está relacionado con la patogenia del cáncer colorrectal esporádico, representa la causa más frecuente de inactivación epigenética y guarda una estrecha relación con la presencia de inestabilidad de microsatélites.

La conclusión de todo esto es que la caracterización del síndrome de CCR familiar tipo X es posible aunque todavía con limitaciones que impiden categorizar este síndrome basándose sólo en los estudios de inestabilidad de microsatélites, debiendo ser individualizada la interpretación de los resultados según las características de cada familia.

Seguimiento

Los familiares de primer grado de pacientes con CCR tienen un riesgo dos a tres veces mayor de desarrollar esta neoplasia en comparación con la población general. Además, se sabe que el riesgo de CCR en personas con un pariente de primer grado afectado es aproximadamente igual a los 40 años que el de la población general a los 50 años de edad.

El riesgo familiar de CCR depende principalmente del número de familiares, el parentesco y la edad del diagnóstico de cáncer. Si hay dos o más familiares de primer grado con CCR, el riesgo para los miembros de la familia es proporcionalmente mayor que si sólo un familiar de primer grado está afectado. El riesgo es aún mayor si el caso índice fue diagnosticado en una edad más temprana, incrementándose aproximadamente tres o cuatro veces, si el diagnóstico se hizo entre los 45 y los 55 años, o antes de los 45 años, respectivamente. Por último, en los familiares de segundo o tercer grado con CCR también se aumenta la probabilidad de desarrollar esta neoplasia, pero sólo 0,5 veces mayor que el riesgo promedio de la población general. Estas asociaciones se han demostrado no sólo para el CCR, sino también para los adenomas colorrectales.

En general, la presencia de un riesgo familiar aumentado ha llevado a estrategias de prevención más agresivas que en la población general, comenzando éstas a una edad más temprana. Sin embargo, la estratificación de la población según el riesgo familiar es empírica debido a que no existen estudios prospectivos controlados que apoyen esta clasificación. Por lo tanto las recomendaciones de seguimiento deben considerarse flexibles y adaptables a cada individuo.

De acuerdo con las directrices actuales, las personas con un familiar de primer grado con CCR antes de los 60 años, o dos o más familiares de primer grado con CCR a cualquier edad deben someterse a colonoscopia cada 5 años a partir de 40 años de edad o 10 años antes de la edad del caso más joven en la familia.

Por otro lado, los individuos con un familiar de primer grado con CCR a una edad igual o mayor de 60 años o dos familiares de segundo grado con CCR deben realizarse una prueba de la sangre oculta en heces anual o bianual, una sigmoidoscopia flexible cada 5 años o una colonoscopia cada 10 años, pero comenzando a los 40 años.

A las mujeres se les debe ofrecer la biopsia endometrial y la ecografía transvaginal cada año a partir de la edad de 30 a 35 años.

Las recomendaciones de seguimiento en los próximos años van a cambiar a medida que los genes de baja penetrancia sean identificados, sin embargo, hasta entonces, la historia familiar es el mejor indicador del riesgo. En un futuro se espera que el estudio de la relación genotipo-fenotipo permita caracterizar los pacientes con CCR basado en el riesgo de cada individuo según el número de alelos de baja penetrancia o las combinaciones de ellos, lo cual puede dar una idea más real de la estratificación del riesgo familiar y, en consecuencia, contribuir a un enfoque más racional de las estrategias de cribado.

Manejo

Existe controversia sobre si la historia familiar de CCR afecta a la evolución de una enfermedad ya establecida. Un reciente estudio ha demostrado

que los antecedentes familiares de CCR se asocian con una reducción significativa en la recurrencia del cáncer y en la muerte entre los pacientes con cáncer de colon estadio III que reciben quimioterapia adyuvante. De hecho, en comparación con los pacientes sin antecedentes familiares, la razón de riesgo ajustada entre los que tienen un antecedente o más de cáncer colorrectal de primer grado fue de 0,72 (95% CI; 0,54 a 0,96) para la supervivencia libre de enfermedad; 0,74 (95% CI; 0,55 a 0,99) para la supervivencia libre de recurrencia y 0,75 (95% CI; 0,54-1,05) para la supervivencia global. Esta reducción del riesgo de recurrencia o de mortalidad del cáncer asociadas a la historia familiar se redujo aún más al aumentar el número de familiares de primer grado afectados, y fue independiente de la presencia de mutaciones en los genes reparadores MMR. Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que la predisposición genética secundaria a genes menos penetrantes y más prevalentes no sólo puede influir en el riesgo de cáncer, sino también en la supervivencia del paciente. Si estos resultados son confirmados por otros estudios de similares características, la caracterización molecular del subgrupo de pacientes con antecedentes familiares de CCR podría conducir a la identificación de nuevas características genéticas predictivas de la respuesta a la quimioterapia. Mientras tanto, la estrategia terapéutica preferente ha de establecerse de manera individualizada para cada caso, según los factores propios del paciente.

Puntos clave

- El análisis del riesgo de cáncer colorrectal debe ser incluido en la práctica clínica. Un análisis detallado de la historia familiar no sólo es importante para identificar a los pacientes que se encuentran en alto riesgo de CCR, sino para identificar a las personas con riesgo moderado que deben recibir un asesoramiento apropiado.
- Las recomendaciones y estrategias de detección del cáncer colorrectal en las familias con riesgo moderado cambiarán en un futuro a medida que se conozcan más genes y polimorfismos de baja penetrancia y el modo de interacción entre ellos.
- Los antecedentes familiares de CCR pueden convertirse en un nuevo y valioso predictor para identificar a los pacientes que más se podrían beneficiar de la quimioterapia adyuvante.
- El CCR familiar tipo X engloba a los pacientes que pertenecen a familias que cumplen los criterios de Ámsterdam pero que no muestran mutación germinal en los genes del sistema de reparación del ADN.
- La caracterización del síndrome de CCR familiar tipo X, mediante marcadores de inestabilidad de microsatélites, permite distinguir dos grupos de familias con un riesgo de cáncer colorrectal claramente distinto. Sin embargo, esta primera aproximación no debe interpretarse de manera aislada durante el asesoramiento genético sino que debe analizarse individualmente en cada familia junto con el resto de la información clínica.
- A los individuos pertenecientes a familias con CCR familiar tipo X se les debería ofrecer el cribado endoscópico cada 5 años a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven.

Lecturas recomendadas

- Abdel-Rahman WM, Ollikainen M, Kariola R et al: Comprehensive characterization of HNPCCrelated colorectal cancers reveals striking molecular features in families with no germline mismatch repair gene mutations. Oncogene 2005;24:1542-51.
- Al-Sukhni W, Aronson M, Gallinger S. Hereditarycolorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. Surg Clin North Am 2008; 88:819-44.
- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology 2010;138:2073-87.
- Chan JA, Meyerhardt JA, Niedzwiecki D et al. Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. JAMA 2008;299:2515-23.
- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer.Gastroenterology 2010;138:2044-58.
- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency. familial colorectal cancer type X.. JAMA 2005;293:1979-85.
- Maeda T, Cannom RR, Beart RW Jr, Etzioni DA. Decision model of segmental compared with total abdominal

colectomy for colon cancer in hereditary non polyposis colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28:1175-80.

- Osorio I, Lomas M, Hidalgo M, Perea J. Surgical management of familial colorectal cancer type X. Cir Esp 2011;620-22.
- Valle L, Perea J, Carbonell P et al. Clinicopathologic and pedigree differences in Amsterdam I–positive hereditary nonpolyposis colorectal cancer families according to tumor microsatellite instability status. J Clin Oncol 2007;25:781-6.

17 Utilidad de los modelos predictivos en el diagnóstico del cáncer colorrectal hereditario no polipósico

M. R. Burón Fernández y M. J. Oruezábal Moreno

DEFINICIONES

- **Cáncer colorrectal hereditario no polipósico:** el cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con penetrancia incompleta asociada a un aumento de la susceptibilidad a padecer cáncer colorrectal. Es la forma más común de cáncer colorrectal hereditario y causa el 5% de todos los casos de cáncer colorrectal.

  El CCHNP está asociado con mutaciones en los genes reparadores del ácido desoxirribonucleico (MMR): hMLH1, hMSH2, hMSH6 y PMS2. La mayoría de las mutaciones se producen en el gen MLH1 (50%), le siguen en frecuencia los genes MSH2 (40%) y MSH6 (7%), y la frecuencia más baja de mutaciones se da en el gen PMS2, que ocurre en menos del 2% de los casos de CCHNP.

  La mayoría de las estrategias de diagnóstico combinan los criterios clínicos (Ámsterdam y Bethesda), con los análisis moleculares, de inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica, y genéticos (secuenciación y reordenamiento), existiendo de esta manera diversas combinaciones de técnicas para diagnosticar el CCHNP.

  La elaboración de un cuidadoso genograma es la base para la identificación de las familias, las cuales pueden beneficiarse de un programa de seguimiento y diagnóstico precoz para los familiares en riesgo.
- **Curvas de característica operativa del receptor:** o curva *receiver operation characteristic* (ROC) es un gráfico en el que se observan todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. En el eje *y* de coordenadas se sitúa la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos. En el eje *x* se sitúa la fracción de falsos positivos o 1-especificidad. Cada punto de la curva representa un par S/1-E correspondiente a un nivel de decisión determinado.
- **Razón de verosimilitud (*likelihood ratio*):** resume el significado entre la sensibilidad y la especificidad. Se considera uno de los mejores parámetros para predecir cuándo hay que hacer una prueba diagnóstica. La razón de verosimilitud relaciona la ventaja preprueba de diagnosticar la enfermedad con la ventaja posprueba de un resultado positivo. Cuanto mayor sea la razón de verosimilitud sobre la unidad, más importante es la contribución de un resultado positivo de la prueba en el diagnóstico de la enfermedad.

Introducción

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch, es el más común de los síndromes de cáncer hereditario de colon, lo que representa entre el 2% y el 5% de los casos de cáncer colorrectal.

La primera comunicación de esta enfermedad data del año 1913, cuando el patólogo Aldred Warthin publicó en *Archives of Internal Medicine* el relato de su costurera, deprimida por temor a fallecer por cáncer a edad temprana debido a sus antecedentes familiares. Esta familia, conocida como *familia G,* fue luego extensamente estudiada por Henry

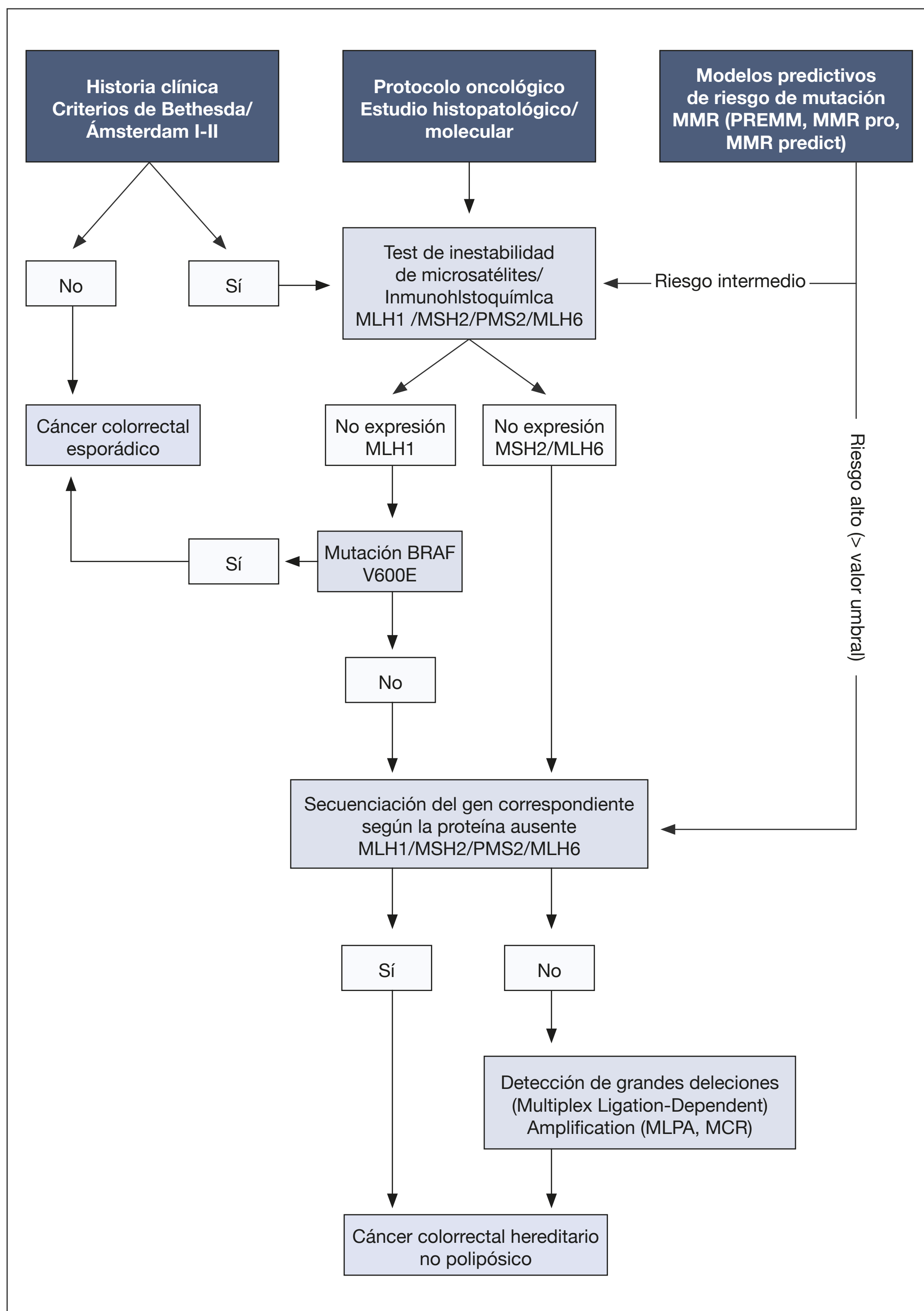


Figura 17-1. Algoritmo diagnóstico del cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

T. Lynch, quien encontró una agregación de cáncer de colon, estómago y endometrio.

El diagnóstico clínico del síndrome de Lynch se basa en los antecedentes familiares. Sus principales características son el desarrollo de adenocarcinoma colorrectal a edades relativamente tempranas (promedio 45 años), la afectación predominante del colon derecho (en el 70% de los casos), la alta incidencia de tumores colorrectales sincrónicos y metacrónicos, y la asociación con adenocarcinomas de endometrio, ovario, estómago y de las vías urinarias, entre los más frecuentes. Se reconocen dos formas de presentación: el síndrome de Lynch tipo I, donde la afectación es exclusivamente colorrectal, y el síndrome de Lynch tipo II, en el que se asocia la afectación de otros órganos. La forma de herencia es autosómica dominante, con una penetrancia para el cáncer colorrectal mayor al 80% en los hombres, y entre el 30 y el 54% en las mujeres. El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio es de 60-70% y menor del 15% de desarrollar otros tumores como el carcinoma de estómago, o un porcentaje menor de cáncer de páncreas, ovario, carcinoma de pelvis renal, tumores cerebrales y adenomas.

Esta predisposición es debida a una alteración en la función del sistema de reparación de los errores de apareamiento de las bases del ácido desoxirribonucleico (ADN) durante la mitosis, formado por al menos 6 genes denominados reparadores de errores de apareamiento (*mismatch repair genes* o MMR). En el momento actual se han identificado 454 mutaciones patógenas ubicadas en 5 de estos genes: MSH2 (cromosoma 2p21), MLH1 (cromosoma 3p21-23), MSH6 (cromosoma 2p21), MSH3 (cromosoma 14q24.3) y PMS2 (cromosoma 7p22.2).

En los casos en los que se sospecha, el análisis de las mutaciones de los genes MMR es habitualmente precedida por la determinación de la inestabilidad de microsatélites (IMS) y/o pruebas de inmunohistoquímica (IHC) en el bloque del tumor. Las pruebas genéticas permiten confirmar la sospecha clínica en los pacientes afectados e identificar a los portadores sanos. Sin embargo, dado que la mayoría de estas mutaciones (362 de 454) son específicas de cada familia y están distribuidas uniformemente en los genes, es necesaria la secuenciación de todo el gen, lo que aumenta la complejidad y el coste del análisis. Un 5% de los pacientes con síndrome de Lynch no muestran IMS y en un número similar la tinción de IHC es normal. Además hay muchas variantes no clasificadas cuyo significado clínico es desconocido. Por estas razones sería muy útil disponer de herramientas que ayuden a predecir la probabilidad de que una persona con sospecha clínica de síndrome de Lynch presente una mutación de los genes MMR.

Actualmente hay cinco modelos estadísticos que permiten estimar la probabilidad de que un individuo sea portador de una mutación en MMR. Estos modelos son MMR *pro*, de la Universidad de Hopkins diseñado por Chen et al.; el modelo PREMM, diseñado por Balmana et al., en el Instituto del Cáncer Dana Farber; el modelo MMR *predict*, desarrollado en la Universidad de Edimburgo por Barnetson et al.; el modelo *Myriad*, desarrollado por el laboratorio Myriad Genetics; y el modelo Wijnen, desarrollado en los hospitales St Mark y St Guy de Londres por Lipton et al. El objetivo de cada modelo es el mismo, sin embargo, cada uno se desarrolló de manera muy diferente por lo que es preciso la validación para poderlos aplicar en la práctica clínica.

Descripción del algoritmo

Caracterización del síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico

El síndrome de Lynch es el cáncer colorrectal hereditario más frecuente, con una frecuencia tres a seis veces mayor que la de la poliposis adenomatosa familiar. Se ha estimado que la mutación primaria se encuentra presente en 1 de cada 200-2.000 nacimientos. Sin embargo está infradiagnosticado debido a la falta de un marcador clínico claro, requiriendo de un detallado interrogatorio sobre los antecedentes oncológicos personales y familiares. El inadecuado manejo de estas familias es frecuente y está asociado a una alta morbimortalidad, incluso ha sido motivo de litigios legales, lo que hace necesario que los médicos conozcan las características básicas de esta patología.

La denominación *no asociado a poliposis* o *no polipósico* se adoptó para diferenciarlo del fenotipo clásico de la poliposis adenomatosa familiar, donde el número de pólipos habitualmente supera el centenar. Sin embargo, al igual que en las otras formas de cáncer colorrectal, la lesión premaligna típica es el pólipo adenomatoso aunque también ha sido implicado el adenoma plano. En el momento del diagnóstico pueden hallarse pólipos sincrónicos que, en general, no superan la decena. Esto facilita el diagnóstico diferencial con la poliposis adenomatosa familiar típica, pero puede dificultar su diferenciación de las formas atenuadas. Los pólipos se caracterizan por presentarse a una edad más precoz y ser de mayor tamaño que los hallados en la población general.

Histológicamente tienden a ser adenomas vellosos con displasia de alto grado. Mientras que en la población general la prevención de un cáncer requiere efectuar entre 40 y 120 polipectomías y la transformación maligna tarda entre 8 y 10 años, en los portadores de las mutaciones características del síndrome de Lynch se evita un cáncer cada 2-8 polipectomías y la transformación maligna se produce en 2-3 años.

Los adenocarcinomas colorrectales se presentan a una edad promedio de 45 años, aunque algunos portadores desarrollan la enfermedad después de los 65 años. Histológicamente, suelen tener un patrón de crecimiento exofítico, con una alta proporción de tumores mucinosos con células en anillo de sello y tendencia a la poca diferenciación. Característicamente existe un infiltrado linfocitario intratumoral formado por linfocitos T CD3+ y una reacción peritumoral de linfocitos B similar a la observada en la enfermedad de Crohn. La incidencia de metástasis ganglionares es menor que en las formas esporádicas (35%). La supervivencia a los cinco años en los miembros de las familias afectadas es mejor que la de los pacientes con tumores esporádicos, sugiriendo que la biología de los tumores relacionados con el CCHNP es diferente.

El CCHNP también se asocia a tumores extracolónicos, siendo el cáncer de endometrio el segundo en frecuencia, diagnosticándose en más del 43% de las mujeres de las familias afectadas. Otros cánceres asociados al CCHNP son el gástrico, el de intestino delgado, de las vías urinarias, las vías biliares, el ovario, los cerebrales y el de glándulas sebáceas.

Proyecto EPICOLON: criterios clínicos y moleculares del síndrome de Lynch

El diagnóstico del síndrome de Lynch desde un punto de vista clínico supone un reto para el médico debido a la gran heterogeneidad fenotípica y a la ausencia de características patognomónicas. La publicación de los criterios de Ámsterdam I-II y/o Bethesda supuso una aproximación a este problema, pero insuficiente, ya que existe una disociación entre el cumplimiento de los criterios clínicos de Ámsterdam y la presencia de mutaciones en los genes responsables: sólo en el 50% de los pacientes con síndrome de Lynch se identifican mutaciones, por el contrario, en aquellas familias que tienen mutaciones en genes MMR sólo el 70% cumplen los criterios de Ámsterdam. En este sentido, posteriormente se definieron los criterios de Bethesda para la identificación de individuos que deberían someterse a un análisis de inestabilidad de microsatélites. El problema aumenta si se tiene en cuenta que la aplicación de los criterios de Ámsterdam y/o Bethesda no permite identificar los casos sospechosos sin una adecuada y exhaustiva valoración de los antecedentes oncológicos personales y familiares, lo cual muchas veces sólo es posible en la propia consulta de cáncer familiar. Además la predicción del riesgo de ser portador de una mutación es compleja y depende de las características de cada familia, el número de miembros, la identificación de manifestaciones fenotípicas específicas, etc. Por ello, la selección de pacientes desde Atención primaria y/o especializada que acuden a la consulta de cáncer familiar no debe ser muy restrictiva y sería una mejor praxis derivar a cualquier sujeto que solicite dicha intervención.

El proyecto cooperativo EPICOLON ha dado claves importantes para identificar a las familias con sospecha de síndrome de Lynch, ya que ha demostrado que los criterios de Bethesda no identifican con la suficiente sensibilidad y especificidad a los portadores, incluso en unidades especializadas en cáncer familiar, y se precisan estudios complementarios como el análisis de inestabilidad de microsatélites y/o la inmunohistoquímica (Fig. 17-1).

El proyecto se inició en el 2002, coordinado por el Hospital del Mar, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Germans Trias i Pujol y Hospital General Universitario de Alicante, y participaron más de 25 hospitales españoles. Tuvo por objetivo ampliar el conocimiento epidemiológico y molecular del síndrome de Lynch y de otras formas hereditarias o familiares de CCR. En 2006 se amplió el estudio (EPICOLON II) que fue reforzado con la participación del Centro de Genotipado de Santiago de Compostela. En este proyecto, se registraron cerca de 2.000 pacientes con CCR, de los cuales se recogió una detallada historia personal y familiar centrada en los antecedentes neoplásicos, así como muestras de tejido tumoral y no tumoral para el análisis de IMS, de IHC y análisis mutacional. De 1.222 pacientes evaluados, el 1,8% cumplía los criterios de Ámsterdam y 23,5% cumplían los criterios de Bethesda, pero sólo en el 0,9% se identificaron mutaciones en los genes MSH2 o MLH1. El valor predictivo de IMS e IHC era muy similar en estos pacientes, de forma que si MSH2 y MLH1 no se expresaba, el tumor presentaba IMS. Se comparó la estrategia selectiva (en la que se seleccionan los pacientes según los criterios de Bethesda y los positivos se analizan mediante IMS o IHC, para luego verificar con el análisis genético las mutaciones genéticas) con la estrategia universal (en la que en cualquier caso de CCR se efectúa IHC y en los positivos se procede

al análisis genético, independientemente del cumplimiento de los criterios clínicos). Se observó que la estrategia selectiva con la preselección según criterios los clínicos de Bethesda es más precisa y económicamente menos costosa. Otros estudios han obtenido los mismos resultados cuando el análisis se limitaba a los genes MSH2 y MLH1, pero no en relación con MSH6 o PMS2.

Aplicaciones prácticas

Modelos predictivos de preseleccion para estudios moleculares

En el momento actual, la identificación inicial de los individuos con riesgo de CCHNP se basa en los criterios clínicos de Ámsterdam y/o de Bethesda, y el análisis de los defectos del sistema MMR con la inestabilidad de microsatélites o la pérdida de expresión de las proteína reparadoras por inmunohistoquímica.

El análisis molecular de las mutaciones germinales en los genes MMR no siempre es factible ya que en ocasiones no está indicado o es poco rentable por no disponer probandos idóneos. Por lo tanto, la estimación de la probabilidad *pre-test* es importante, ya que reducirá los costes económicos y el tiempo de demora en la toma de decisiones, y ayudará cuando los resultados sean ambiguos.

Inicialmente, los criterios de Ámsterdam I y II se utilizaron para determinar la probabilidad *pre-test* y determinar la elegibilidad para el estudio genético, pero muchos pacientes con CCR y mutaciones germinales en estos genes no cumplen estos criterios clínicos, y además sólo identifican la existencia de riesgo, pero no proporcionan el grado de riesgo. Hoy día los criterios de Ámsterdam se consideran demasiado estrictos, y presentan limitaciones cuando existen mutaciones en alelos de baja penetrancia, en familias pequeñas, homoparentales o con miembros adoptados. Los nuevos criterios de Bethesda, menos estrictos, se utilizan actualmente en combinación con herramientas moleculares de preselección, como la inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica en busca de la pérdida de expresión de los genes MMR, sin embargo, este enfoque está limitado por la disponibilidad de una muestra tumoral y aumenta los costes de detección.

En los últimos años, para abordar este problema, se han descrito en el CCHNP otros modelos predictivos clínicos que estiman la probabilidad de mutaciones germinales en genes relacionados con el síndrome de Lynch, lo cual puede mejorar la selección de las familias candidatas a estudios genéticos y por tanto el asesoramiento, como son: Myriad Genetics, Wijnen, Barnetson-MMR *predict*, PREMM y el modelo MMR *pro* (Tabla 17-1).

La validación de estos modelos está en marcha, pero todavía se desconoce su papel en la práctica clínica diaria ya que todos los modelos han sido desarrollados con datos de pacientes de alto riesgo basándose en una historia familiar positiva de CCR o en una edad de diagnóstico temprana (edad < 55 años), y se desconoce si es apropiado utilizar estos modelos en familias de bajo riesgo.

Wijnen y cols. fueron los primeros en desarrollar un modelo mutifactorial para mutaciones puntuales en MLH1 y MSH2. Los autores identificaron tres predictores en 184 individuos con alto riesgo de CCR familiar: el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam, la edad de diagnóstico de CCR, y la presencia de cáncer de endometrio en la familia. Las predicciones de este modelo se pueden obtener en el paquete CaGene en http://www3.utsouthwestern.edu.

El modelo MMR *pro* proporciona una estimación de ser portador de una mutación germinal en uno de los tres genes MMR -MLH1, MSH2 o MSH6- basado en los datos obtenidos por metaanálisis de estudios poblacionales, junto con la estimación de la prevalencia de la mutación y la penetrancia de los genes MMR.

El modelo MMR *pro* evalúa la historia personal y familiar de CCR y cáncer de endometrio, incluyendo familiares de primer y segundo grado. Se considera la edad de diagnóstico de cada individuo, los resultados de IMS o IHQ si están disponibles y el resultado de los estudios previos de los genes MMR. El modelo basado en una aproximación mendeliana utiliza un análisis bayesiano para estimar las probabilidades. Este modelo está disponible por internet en el paquete CaGene.

La validación externa del modelo MMR *pro* se llevó a cabo en 279 individuos de 226 familias de Estados Unidos, Canadá y Australia (entre 1993 y 2005) mediante la comparación de las predicciones del modelo con los resultados del análisis de las mutaciones germinales. MMR *pro* mostró un índice de concordancia de 0,83 (intervalo de confianza 95%; 0,78-0,88) y una precisión de 0,94 (intervalo de confianza 95%; 0,84-1,05), por lo que es más sensible y más específico que las actuales guías de práctica clínica (criterios de Ámsterdam y Bethesda) para identificar a las personas que podrían beneficiarse de un estudio de mutaciones germinales de MMR.

Tabla 17-1. Variables incluidas en los modelos predictivos					
Variables requeridas	**PREMM**	**MMR *Pro***	**MMR *predict*-Barnetson**	**Wijnen**	**Myriad**
Criterios de Ámsterdam II				×	
Historia personal					
Edad actual		×			
Sexo		×	×		
Presencia y/o edad de diagnóstico de CCR	×	×	×		×
Presencia y/o edad de diagnóstico de CCR múltiples	×	×	×		
Presencia y/o edad de diagnóstico de cáncer de endometrio	×	×			
Presencia y/o edad de diagnóstico de pólipos adenomatosos	×	×			
Presencia y/o edad de diagnóstico de cáncer relacionado con síndrome de Lynch	×	×			
Presencia y/o edad de diagnóstico de cáncer no relacionado con síndrome de Lynch		×			
Historia familiar					
Historia familiar y/o edad de diagnóstico de CCR	×	×	×		
Historia familiar y/o edad de diagnóstico de CCR múltiples		×			
Historia familiar y/o edad de diagnóstico de cáncer endometrio	×	×	×	×	
Historia familiar y/o edad de diagnóstico de pólipos adenomatosos		×			
Historia familiar y/o edad de diagnóstico de cáncer relacionado con síndrome de Lynch	×	×			
Historia familiar y/o edad de diagnóstico de cáncer no relacionado con síndrome de Lynch		×			
Características del tumor					
IMS/IHQ y/o resultados de prueba genética		×			
Localización			×		

El modelo PREMM, desarrollado por Balmana et al., se basa en la historia familiar y personal de cáncer y adenomas. La información que se utilizó para desarrollar este modelo incluye la edad del paciente, el sexo y los detalles específicos sobre la historia personal y familiar de cáncer. Este modelo calcula la probabilidad de que un individuo sea portador de una mutación germinal en dos genes MMR: MLH1 y MSH2. El modelo se desarrolló en una población de pacientes con CCR con riesgo alto de CCHNP. Un estudio de validación posterior en una población no seleccionada de pacientes con CCR proporcionó estimaciones del punto de corte relevante para la toma de decisiones. Con una puntuación de

≥ 5%, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) fueron del 100, 68 y 2%, respectivamente. Con una puntuación ≥ 20%, el VPP se incrementa al 16%, por lo que los autores han propuesto un algoritmo para proceder al estudio de los genes MMR según distintos puntos de corte. El modelo está disponible en Internet (www.dfci.org/premm).

El modelo MMR *predict* de la Universidad de Edimburgo, se ha desarrollado en pacientes menores de 55 años y predice qué pacientes con diagnóstico de CCR tienen mutaciones germinales en uno de los dos genes de reparación del ADN MMR (MLH1 o MSH2).

La validación se realizó en 870 pacientes de quienes se disponía información sobre los resultados de los estudios de inestabilidad de microsatélites, inmunohistoquímica y secuenciación de genes MLH1, MSH2 o MSH6. Esta información se incorporó a un modelo en dos etapas. En la primera etapa se estimó la probabilidad de ser portador de las mutaciones MMR basado en parámetros clínicos (la edad del diagnóstico de cáncer colorrectal, el sitio proximal o distal, los antecedentes familiares, CRC sincrónico o metacrónico). Se definieron cinco grupos de riesgo basados en la probabilidad *pre-test* del modelo MMR *predict*: 1-10%, 11-25%, 26-50%, 51-75% y 76-100%. El correspondiente número de mutaciones en cada grupo fue de 1 (1,7%), 4 (8,9%), 9 (13,8%), 3 (8,8%) y 11 (35,5%). Esta primera etapa del MMR *predict* sobrestimó la probabilidad de detectar una mutación en los genes MMR y reflejó diferencias de validez según la muestra seleccionada, sobre todo en poblaciones de bajo riesgo.

La segunda etapa del modelo incluyó el análisis del tumor mediante IMS y IHC, lo cual permitía mejorar el valor de la sensibilidad, la especificidad y el VPP a 0,65 (0,50-0,80), 0,97 (0,96-0,98) y 0,53 (0,39-0,68) respectivamente con IMS, y 0,62 (0,46-0,77), 0,99 (0,98-1,00) y 0,80 (0,66-0,95) respectivamente con IHQ. El modelo MMR *predict* mejoró la predicción de mutación en MLH1 y MSH2 en pacientes con cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 55 años frente a los criterios de Bethesda (sensibilidad 0,95 [0,82-0,99], especificidad 0,38 [0,34-0,41] y VPP 0,06 [0,05-0,09]) y de Ámsterdam (sensibilidad 0,42 [0,26-0,59], especificidad 0,98 [0,97-0,99] y VPP 0,47 [0,30-0,65]). Este modelo se puede encontrar en la siguiente dirección electrónica: www1.hgu.mrc.ac.uk/Softdata/MMRpredict.php.

Cada uno de estos tres modelos ha sido validado por separado y recientemente se han comparado entre sí, pero los resultados han variado de unos estudios a otros según el riesgo *pre-test* del paciente, aunque una característica común a todos ellos es que los cuatro modelos sobrestiman el riesgo de ser portador de una mutación en los genes de reparación MMR (intervalo = 1,2 a 4,3 veces), especialmente en pacientes de bajo riesgo.

En poblaciones de bajo riesgo los resultados de los estudios publicados no permiten confirmar la utilidad de estos modelos y se necesitan más estudios en este contexto. Por ejemplo, en el estudio EPICOLON en más de 1.200 nuevos casos de CCR la evaluación de los modelos PREMM y Barnetson-MMR *predict* no han podido demostrar su superioridad frente a los criterios revisados de Bethesda en la predicción del estado de portador de la mutación MMR. Más recientemente se han comparado los modelos Barnetson, Wijnen, MMR *Pro* y PREMM en una población de bajo riesgo de más de 700 pacientes con cáncer colorrectal con estado mutacional conocido, encontrandose que el modelo Barnetson predecía mejor el estado de portador de la mutación; sin embargo, estos resultados deben corroborarse en otros estudios.

En poblaciones de alto riesgo de CCR el análisis de la curva ROC de los cuatro modelos ha mostrado un área bajo la curva que va desde 0,75 hasta 0,93; lo que permite que los cuatro modelos puedan ser comparables en su capacidad predictiva. El área bajo la curva ROC fue de 0,75 (IC del 95%; 0,63-0,87) para el Myriad; 0,86 (0,7 a 0,96) para el Barnetson; 0,89 (0,82-0,97) para el Wijnen; 0,89 (0,81 a 0.98) para el MMR *pro* y 0,93 (0,86 a 0,99) para el modelo PREMM. Los portadores de mutaciones en los genes MSH6 o PMS2 tuvieron puntuaciones de riesgo menores que los portadores de mutaciones MSH2 o MLH1. Por ejemplo, en el modelo MMR *predict* está descrita, en una cohorte de pacientes con síndrome de Lynch, una mediana de riesgo del 24% para los portadores de la mutación MSH6-PMS2, y del 94% ($p < 0,015$) para los portadores de mutaciones en MSH2 o MLH1. Al incorporar el tamaño de la familia en los modelos MMR *predict* y PREMM se mejoró la capacidad discriminativa de portador. No está claro cuál es el mejor modelo, ya que en algunos trabajos el MMR *predict* presenta un área bajo la curva ROC más favorable, con una sensibilidad del 94% (intervalo de confianza al 95% [IC95%] del 73% a 99%) y una especificidad del 91% (IC 95%; del 88% al 93%), lo que indica que una proporción menor de pacientes deben someterse a estudios moleculares o de inmunohistoquímica (11% frente a 50%) que los

seleccionados a partir de los criterios revisados de Bethesda. En otros estudios, el modelo PREMM mostró el mejor rendimiento para predecir el estado de portador, con un índice de concordancia más favorable basado en la razón de verosimilitud positiva.

A diferencia de los criterios de Ámsterdam y de Bethesda, estos modelos de predicción proporcionan una estimación cuantitativa del riesgo de ser portador de una mutación en los genes MMR, lo que permite establecer umbrales de probabilidad a partir de los cuales estaría indicado realizar una prueba genética. Aunque se ha sugerido, no hay consenso en el umbral de probabilidad que debe ser utilizado ya que depende de la población de estudio y del modelo predictivo utilizado. Por ejemplo, algunos autores recomiendan la determinación directa del genotipo con un riesgo mayor del 34% calculado con el modelo MMR *pro*, independientemente de los resultados de la inestabilidad de microsatélites y/o la inmunohistoquímica. Este umbral es importante, ya que puede ser útil cuando las muestras de tumor no están disponibles, o para una estimación cuantitativa del riesgo de un probando en el que no está indicado un estudio molecular pero se requiere establecer recomendaciones de cribado. De igual modo, en una población con CCR no seleccionada, si el valor de PREMM es mayor del 20% puede procederse al análisis genético directamente por la elevada probabilidad de detectar una mutación en estos genes; si está entre 5-20% es conveniente proceder al estudio de IMS/IHQ previo al análisis genético, mientras que si el valor es inferior al 5% no sería necesario efectuar ningún análisis dada la baja probabilidad de presentar un síndrome de Lynch.

Por lo tanto podemos concluir que estos modelos de predicción podrán reemplazar pronto a los criterios de Ámsterdam y Bethesda como una herramienta de preselección para las mutaciones en el síndrome de Lynch.

PUNTOS CLAVE

- La derivación de los pacientes a la consulta de cáncer familiar no debe estar restringida por los criterios de Ámsterdam ni de Bethesda, sino más bien por la motivación de un paciente de conocer el riesgo personal o familiar de cáncer y de iniciar un seguimiento individualizado.
- La inestabilidad de microsatélites y la pérdida de expresión de las proteínas reparadoras del ADN se consideran marcadores fenotípicos del síndrome de Lynch, sin embargo, el diagnóstico de síndrome de Lynch requiere la identificación de una mutación germinal en los genes reparadores del ADN (MMR).
- El diagnóstico precoz del síndrome de Lynch, la identificación de los portadores de la mutación MMR y el seguimiento adecuado del CCR es de suma importancia para prevenir la mortalidad por CCR en una población de alto riesgo.
- Los criterios clínicos del síndrome de Lynch basados en parámetros cualitativos, como son los criterios de Ámsterdam y de Bethesda tienen una sensibilidad y especificidad insuficiente, por lo que en ocasiones no se identifica a los portadores de mutaciones en los genes MMR, y otras veces indican una prueba genética erróneamente, lo que supondrá un gasto innecesario de dinero y tiempo. El auge de los modelos de predicción cuantitativos como MMR *predict*, PREMM y MMR *pro* se debe a que son una herramienta adicional que determina la probabilidad *pre-test* con mayor razón de verosimilitud positiva asegurando el diagnóstico.
- Los distintos modelos de predicción del síndrome de Lynch son comparables y pueden ser utilizados para la detección de portadores de la mutación MMR con mayor fiabilidad que los criterios clínicos tradicionales.
- Los modelos de predicción ofrecen una oportunidad de mejorar la toma de decisiones clínicas en una población de alto riesgo de CCR. En una cohorte de bajo riesgo hay que ser cautelosos y, aunque el modelo PREMM parece estimar el riesgo un poco mejor que los otros modelos, los resultados no han sido extensamente validados ni son consistentes como para recomendar su aplicación práctica.

Lecturas recomendadas

- Balaguer F; Balmana J; Castellvi-Bel S et al. Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. Gastroenterology 2008;134:39-46.
- Balmana J, Balaguer F, Castellvi-Bel S et al. Comparison of predictive models, clinical criteria and molecular tumor screening for the identification of patients with Lynch syndrome in a population-based cohort of colorectal cancer patients. J Med Genet 2008;45:557-63.
- Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. JAMA 2006;296:1469-78.
- Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. N Engl J Med 2006;354:2751-63.
- Belvederesi L, Bianci F, Loretti C et al. Assessing the pathogenicity of MLH1 missense mutations in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: correlation with clinical, genetic and functional features. Eur J Hum Genet 2006;14:853-9.
- Engel C, Forberg C, Holinski-Feber E et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, inmunihistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorrectal cancer. Int J Cancer 2006;118:115-22.
- Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-60.
- Jenkins, MA, Hayashi, S, O'Shea, AM et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. Gastroenterology 2007;133:48-56.
- Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. Gastroenterology 2011;140:73-81.
- Terespolsky D. The MMRpro model accurately predicted the probability of carrying a cancer-susceptibility gene mutation for the Lynch syndrome. ACP J Club 2007;146:53.

18 Nueva clasificación TNM del cáncer de recto basada en un análisis global de la supervivencia

C. Bueno Muíño

Definiciones

- **TNM:** el sistema TNM es el método de estadificación de las neoplasias desarrollado por el Comité Conjunto Americano del Cáncer (*American Joint Committe on Cancer* [AJCC]) en colaboración con la Unión Internacional Contra el Cancer (UICC).

  Desde su primera edición en 1977 se ha actualizado en diferentes ocasiones hasta la séptima edición, la última publicada, en 2010. El objetivo es la correcta estadificación de los diferentes tumores enfocada hacia el manejo clínico, la decisión terapéutica, la evaluación tras el tratamiento o el pronóstico, y la unificación de criterios para proyectos de investigación y transmisión de datos entre centros.
- ***American Joint Committe on Cancer* (AJCC):** fue fundado en 1959 para elaborar y publicar los sistemas de clasificación del cáncer.
- ***Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER):** es responsable de la recogida y presentación de informes epidemiológicos sobre la incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer de 15 registros poblacionales de cáncer que cubren el 26 por ciento de la población de los EE.UU.

Introducción

La sexta edición del Comité Conjunto Americano del Cáncer (*American Joint Committee on Cancer* [AJCC]) subdividió el estadio II del cáncer de recto en estadio IIA (T3 N0) y IIB (T4 N0), y el estadio III en estadio IIIA (T1-T2 N1 M0), IIIB (T3-T4 N1 M0) y IIIC (cualquier T N2 M0). Estas modificaciones se basaron en el análisis de la supervivencia del programa SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), que apoya el cambio de T1-T2 N2 desde IIIC a IIIA o IIIB, y de T4b N1 desde IIIB a IIIC. En la séptima edición, el estadio IIB (T4a N0 M0) se subdivide en un estadio adicional IIC (T4b N0 M0) basado en datos de supervivencia y recaída que no estaban disponibles en la edición anterior.

Esta revisión de la clasificación TNM del cáncer de recto sugiere una interacción biológica compleja entre la profundidad de la invasión y el estado ganglionar.

Descripción del algoritmo

La séptima edición del AJCC, publicada en Enero de 2010, incorpora nuevos datos que permiten subdividir los anteriores estadios en subgrupos con pronósticos distintos. Todos estos cambios se han llevado a cabo a partir del análisis de la supervivencia global de los pacientes incluidos en la base de datos del SEER. Los cambios más relevantes han sido (Fig. 18-1):

- Subdivisión del los tumores T4 en T4a (si el tumor perfora la superficie visceral del peritoneo) y T4b (si el tumor invade directamente o está adherido microscópicamente a otros órganos o estructuras). Si clínicamente el tumor está adherido a otro órgano vecino, la resección debe ser *en bloque*. Sin embargo, si en el estudio histológico la adhesión se debe a la inflamación y no hay afectación tumoral microscópica, se debe clasificar como pT3 o pT4a según corresponda.

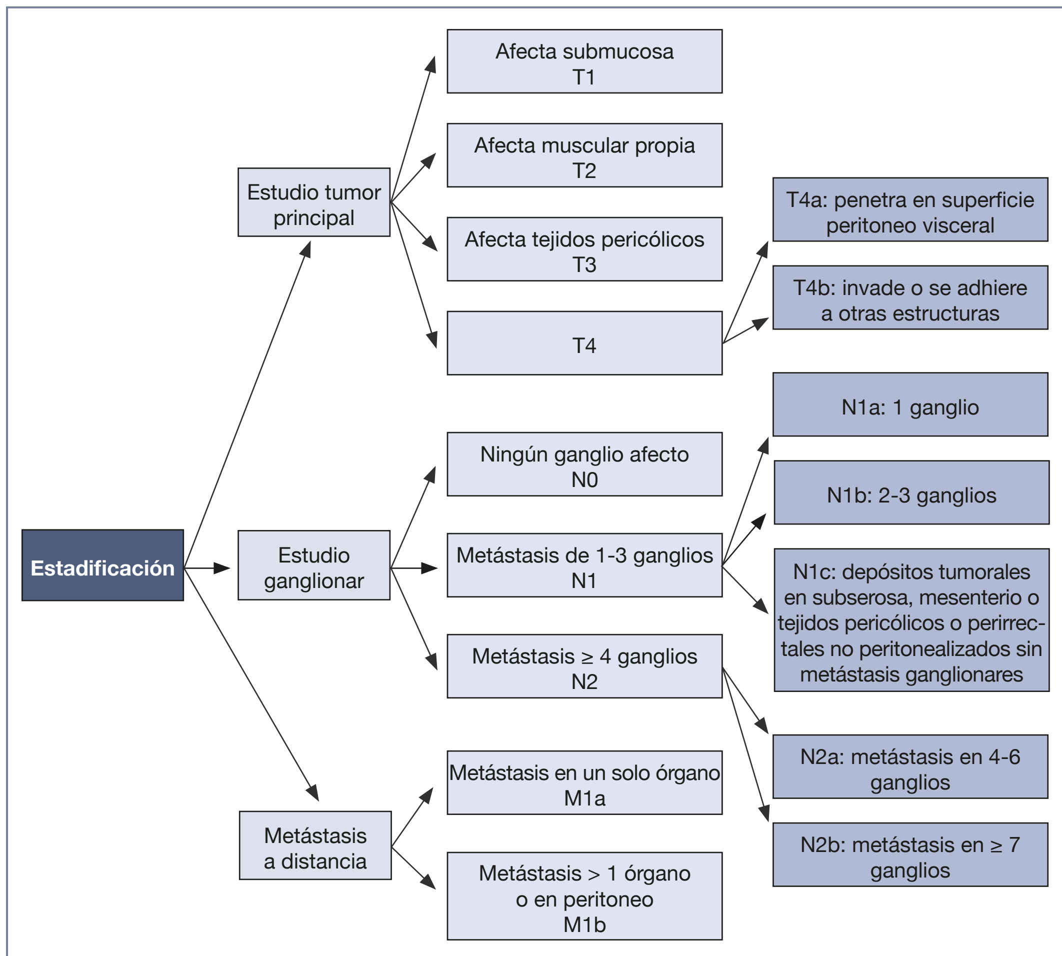


Figura 18-1. Algoritmo de estadificación del cáncer colorrectal.

- Subdivisión del estadio II en IIA (T3 N0), IIB (T4a N0) y IIC (T4b N0). Esta subdivisión se debe a que el análisis del SEER reveló distintos grupos pronósticos en este estadio, tanto en el cáncer de colon como en el cáncer de recto.
- La afectación ganglionar conocida como N1 y N2 se subdivide en función del número de ganglios afectos. Se confirma que el número de ganglios metastásicos influye en el pronóstico. Por este motivo, la afectación ganglionar se ha subdivido en función de este hallazgo. La afectación N1 se subdivide en N1a (metástasis en un ganglio) y N1b (metástasis en 2-3 ganglios), N2 se subdivide en N2a (4-6 ganglios) y N2b (≥ 7 ganglios). El número de ganglios examinados en la pieza tumoral se asocia con un pronóstico más favorable en el cáncer de colon en todos los estadios. Sin embargo, aunque en los tumores T1-T3 de recto este hecho es igualmente importante, en los T4a y T4b pierde su relevancia, probablemente por los tratamientos preoperatorios.
- Se otorga más importancia a los depósitos tumorales satélites del tumor, (que ahora se definen como depósitos tumorales). Se entiende por tales aquéllos que no están en contigüidad con el tumor y donde no se encuentra tejido linfático, pero que utilizan el drenaje linfático propio del tumor; estos depósitos se clasifican como N1c y se deben registrar como marcadores pronósticos; pueden representar bien una diseminación satélite o una invasión venosa con diseminación extravascular o bien un reemplazo del ganglio tumoral completo. No obstante, si se evidencian estos depósitos en tumores T1-T2, no se cambiará la clasificación T, pero sí se deberán registrar como depósitos tumorales y como N1c.

- Subdivisión del estadio III: los tumores T4b N1, que anteriormente correspondían al estadio IIIB, se han reclasificado como IIIC por tener un pronóstico más parecido a éstos. Igualmente, algunas categorías N2 clasificadas como IIIC, tienen pronósticos más parecidos a otros grupos. De esta forma, los tumores T1 N2a se ha reclasificado como IIIA y los tumores T1 N2b, T2 N2a-b y T3 N2a como IIIB.
- La afectación a distancia M1 se subdivide en M1a, si la afectación metastásica es monotópica y M1b si es politópica o está sobre la superficie del peritoneo. La ausencia de metástasis en las muestras histológicas no se debe clasificar como pM0 ya que la categoría M0 no la otorga el patólogo sino el clínico.

Justificación de los cambios de la nueva clasificación

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en cáncer de recto dependen de la afectación de la pared del recto por el tumor primario y de la afectación ganglionar. La afectación ganglionar por sí misma no es suficiente para predecir el pronóstico de estos tumores. En la 5ª edición del AJCC se obviaron las diferencias marcadas en cuanto a la supervivencia dentro de los estadios II y III. Por este motivo ambos estadios quedaron subdivididos en la siguiente edición. Sin embargo, el avance más relevante en la clasificación actual es considerar como factores pronósticos independientes las distintas subcategorías en función de la N con la misma T y la distintas subcategorías en función de la T con la misma N. Previamente a la aceptación de estos cambios en la 7ª edición, se solicitó validar estas afirmaciones en bases epidemiológicas.

La base del SEER recoge los datos de 55.011 pacientes con cáncer de recto y colon entre 1992 y 2004; de éstos, 35.829 presentaban tumores de recto invasivos T1-T4 N0-N2. Los datos de estos pacientes se compararon con otras dos bases de datos (análisis conjunto).

El efecto de los distintos tratamientos no fue el objeto del estudio, por lo que no se profundizó en este aspecto. De los 55.011 pacientes de la base del SEER, 4.821 (8,8%) recibieron radioterapia preoperatoria. Los tumores se estratificaron en función de la extensión del tumor primario y el número de ganglios positivos. Los T4 N0 se dividieron en T4a (si el tumor perforaba el peritoneo visceral) y T4b (si invadía o estaba adherido a órganos o estructuras adyacentes). A su vez, la afectación ganglionar N1 (metástasis en 1-3 ganglios) y N2 (metástasis en ≥ 4 ganglios) se subdividió de la siguiente manera: N1a (un ganglio afecto), N1b (de 2 a 3 ganglios), N2a (de 4 a 6 ganglios) y N2b (≥ 7 ganglios). En los estadios iniciales (T1-T3) se mantuvo la clasificación del AJCC (T1: invasión de la submucosa, T2 invasión de la muscular propia, T3 invasión del tejido perirrectal). Se analizó la supervivencia en todas las categorías TN y se comparó con la base de datos de tumores rectales (análisis conjunto). Dentro de los estadios II y III, ambas bases coincidieron en los distintos pronósticos según la categoría TN/NT (Tabla 18-1). En general, el SEER mostró supervivencias 7-10% inferiores respecto al análisis conjunto.

Tabla 18-1. Definiciones según TNM

Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor invade los tejidos pericolorrectales a través de la muscular propia
T4a	El tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras

(Continúa)

Tabla 18-1. Definiciones según TNM *(cont)*			
Ganglios linfáticos regionales (N)			
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales		
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional		
N1b	Metástasis en 2 -3 ganglios linfáticos regionales		
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales		
N2	Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales		
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales		
N2b	Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales		
Metástasis a distancia (M)			
M0	No hay metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
M1a	Metástasis en un solo órgano (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)		
M1b	Metástasis en > 1 órgano o el peritoneo.		
Estadios TNM según AJCC			
Estadio	**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0
	T2–T3	N2a	M0
	T1–T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3–T4a	N2b	M0
	T4b	N1–N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

En los estadios II ambas bases demostraron diferencias importantes en la supervivencia a los 5 años entre los T3 y los T4 N0 (T3 N0, 64,0% ± 0,5%, n = 10.615; T4 N0, 50,5% ± 1,4%, n = 1,587). En lo que respecta a los estadios III, el pronóstico de los tumores T1-T2 fue mucho más favorable que el de los T3-T4, tanto para la afectación N1 como para la N2. De hecho, la evolución de los T4 N1 fue más parecida a la de los T3 N2 o T4 N2. La supervivencia a los 5 años de los T1-T2 fue mayor de lo esperable, tanto para la afectación N1, como para la N2. En cambio, la supervivencia de los T1-T2 N1 fue similar a la de los T3 N0; asimismo, la supervivencia de los T1-T2 N2 se aproximaba a la de los estadios T3-T4 N0 o T3 N1. A la luz de estos datos en la clasificación actual, la afectación del tumor primario parece tener más peso pronóstico que en las clasificaciones previas, donde éste parecía estar más condicionado por la afectación ganglionar.

Supervivencia en función de la categoría TN: análisis del SEER

El gran número de pacientes incluidos en el SEER permitió obtener datos de supervivencia global a los 5 años para cada categoría TN, incluyendo a los Tis (tumor *in situ*), T1 y lesiones NX. De este modo, se encontró una diferencia clara en la supervivencia de los tumores desde los estadios I a los IIa (Tabla 18-1) (77,6% ± 0,5% para los T1-T2 N0 y 64,0% ± 0,5% para los T3 N0). La supervivencia de algunos de los subgrupos de los T1-T2 N2 fue similar a la de aquellos sin afectación ganglionar (77,6% ± 0,5% para los T1-T2 N0 y 64,0% ± 0,5% para los T3N0) y la de los T1 N2a fue similar a la de los T2 N0 o T3 N0 (58,2% ± 3,4% para los T2 N2a y 55,7% ± 1,9% para los T4a N0).

El pronóstico de las lesiones T4a fue mejor que el de las lesiones T4b, y estas diferencias pronósticas son todavía más acentuadas para las categorías N1 y N2.

El número de ganglios afectados influye en el pronóstico. Los pacientes con un solo ganglio afecto (N1a) tienen 3-10% mejor supervivencia global que aquellos con afectación de 2 a 3 ganglios (N1b). Los pacientes con 4,5 y 6 ganglios (N2a) tienen 5-20% mejor supervivencia que los que tienen 7 o más ganglios afectos (N2b). Asimismo, el número de ganglios analizados impacta en la supervivencia, siendo este hallazgo más evidente en los tumores T3.

El pronóstico del cáncer colorrectal se asocia tanto con el grado de invasión de la pared intestinal como con la afectación ganglionar, es decir, la afectación ganglionar por sí sola no determina la supervivencia ni la tasa de recaída. De esta forma, la tasa de recaída local es de 20-40% en tumores con un solo factor de riesgo, es decir, tumores T3 N0 o T1-T2 N1-N2. Sin embargo, cuando consideramos ambos factores (T3 N1-N2) el riesgo de recaída es sinérgico (40-70%).

Esta conclusión es todavía más evidente en la base de datos epidemiológica (análisis conjunto). A la luz de estos resultados, parece razonable subestadificar los estadios II y III tal como se llevó a cabo en la 6ª edición de 2002: el estadio III se divide en 3 grupos pronósticos (riesgo intermedio, T1-T2 N1; riesgo moderado, T1-T2 N2 y T3 N1; y riesgo alto, T3 N2 y T4 N1-N2), dado que tumores T1-T2 N1-N2 tienen un pronóstico más favorable de lo que se pensaba antes y los T4 N1 tienen una evolución más parecida a la de los T3-T4 N2.

Como hemos apuntado, la afectación N2 *per se* no es un factor de mal pronóstico. Incluir todos los N2 como estadios IIIC, como recogía la 6ª edición, obvia la enorme variabilidad pronóstica reflejada en el análisis conjunto. A la misma conclusión llegamos analizando los datos de la base del SEER (T1-T2 N1-N2 tienen un pronóstico más favorable que los T4 N1). Por esta razón ambas bases apoyan reclasificar los T1-T2 N2 (IIIC de la 6ª edición) como un estadio más precoz (IIIA/IIIB de la edición actual) y los T4 N1 (estadio IIIB de la 6ª edición) como estadios IIIC (edición actual).

Independientemente de la afectación ganglionar, el SEER apoya la subdivisión de los tumores T4 en a y b. Los T4a (penetran en la superficie del peritoneo visceral) tienen una evolución más favorable que los T4b (invaden o están adheridos a otros órganos o estructuras). Además, la clasificación actual no considera la perforación como factor más sombrío en tumores T4. Cuando no hay afectación ganglionar, la diferencia entre ambos estadios (T4a frente a T4b), en lo que a supervivencia a los 5 años se refiere, es del 10%. Si existe afectación ganglionar, las diferencias son del 20% cuando comparamos la supervivencia de los pacientes con tumores T4a N1 respecto a los T4b N1 o la de los T4a N2 respecto a los T4b N2.

Para complicar más la interpretación de estos resultados, ha de considerarse que el pronóstico dentro de las categorías N1 y N2 empeora con el número de ganglios metastáticos; por ello se dividen en N1a (un solo ganglio afecto), N1b (2 o 3 ganglios afectos), N2a (4 o 5 ganglios afectos) y N2b (7 o más ganglios afectos).

Aplicaciones prácticas

- Subdivisión de los tumores T4 en T4a y T4b (Tabla 18-2).
- Subdivisión del estadio II en IIA (T3 N0), IIB (T4a N0) y IIC (T4b N0).
- La afectación N1 se subdivide en N1a (metástasis en un ganglio) y N1b (metástasis en 2-3 ganglios); N2 se subdivide en N2a (4-6 ganglios infiltrados) y N2b (≥ 7 ganglios) .
- Se definen los depósitos tumorales como aquellos que no están en contigüidad con el tumor y donde no se encuentra tejido linfático. Se clasifican como N1c. Si se evidencian estos depósitos en tumores T1-T2, no se cambiará la clasificación T, pero sí se registrarán como depósitos tumorales y como N1c.
- Subdivisión del estadio III: los tumores T4b N1 se reclasifican como IIIC, los T1 N2a como IIIA y los T1 N2b, T2 N2a-N2b y T3 N2a como IIIB .
- La afectación a distancia M1 se subdivide en M1a, si la afectación metastásica es monotópica y M1b si es politópica o está sobre la superficie del peritoneo.

Tabla 18-2. Supervivencia a los 5 años por categorías N y T del cáncer de recto

	Análisis conjunto			**Base SEER**	
Categoría N y T	**Nº pacientes**	**SG (%)**	**p**	**Nº pacientes**	**SG (%)**
N0 T1-T2	---	---		9.961	77,6
N0 T3	1.060	75	0,02	10.615	64,0
N0 T4	111	65		1.587	50,5
N1 T1-T2	355	79	< 0,001	2.008	72,1
N1 T3	887	60		5.787	52,4
N1 T4	62	35		903	37,4
N2 T1-T2	226	67	< 0,001	508	56,1
N2 T3	935	44		3.755	37,5
N2 T4	108	37		705	26,4
Total	3.791			35.829	

Nº: número; p: probabilidad; SG: superviviencia global

Puntos clave

- Los hallazgos descritos en ambas bases pueden tener implicaciones terapéuticas. Como hemos descrito, algunos tumores con ganglios positivos (T1-T2 N1 y T1-T2 N2) tienen un pronóstico parecido a los tumores T2 N0, e incluso mejor que algunos tumores con ganglios negativos (T3 N0 o T4 N0). Por este motivo, el papel del tratamiento adyuvante en los tumores T1-T2 N1 se debe seguir investigando.
- Las futuras ediciones deberían considerar el número de depósitos tumorales, el número de ganglios examinados y el margen radial. Además deberían incorporarse dentro de cada categoría los diferentes factores moleculares, cuyo papel debe ser investigado a partir de los bancos tisulares de tumores rectales.

Lecturas recomendadas

- Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954;139:846-52.
- Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer 1976;37:2861-65.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (eds): Colon and rectal, in AJCC Cancer Staging Manual (ed 7). New York: Springer, 2009; p. 143-64.
- Greene FL, Stewart A, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for nodepositive (stage III) rectal cancer: An analysis. J Clin Oncol 2004;22:1778-84.
- Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer

based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. J Clin Oncol 2010;28:256-63.

- Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Green FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol 2010;28: 264-71.
- Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al: Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. J Clin Oncol 2004;22:1785-96.
- Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Cancer 1974;34:1278-92.
- Jessup JM, Gunderson LL, Greene FL et al: Colon and rectum, in Greene FL, Page AL, Fleming ID, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual (ed 6). New York: Springer, 2002; p. 113-24.
- Rich T, Gunderson LL, Galdabini J, et al: Clinical and pathologic factors influencing local failure after curative resection of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Cancer 52:1317-1329, 1983.

19

Evidencia del muestreo del ganglio centinela en cáncer de colon

M. J. García-Oria Serrano

Definiciones

- **Infraestadificación y sobrestadificación del cáncer de colon:** este término hace referencia a la clasificación errónea del estadio tumoral del cáncer de colon, al atribuir un estadio tumoral inferior al realmente existente (infraestadificación) o más alto del realmente existente (sobrestadificación). En el caso que nos ocupa del ganglio centinela la infraestadificación vendrá determinada por la clasificación errónea de la afectación ganglionar, considerando que es un estadio II cuando realmente es un estadio III. La sobrestadificación sería lo contrario, clasificar un estadio III como II.
- **Ganglio centinela:** los ganglios centinela son los primeros en verse afectados cuando se produce la diseminación linfática del tumor. Por lo tanto, el objetivo de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de colon es la identificación de los ganglios que pueden ser sometidos a un estudio histopatológico exhaustivo con el fin de optimizar la estadificación (Fig. 19-1).
- **Sección ganglionar a pasos:** técnica anatomopatológica de estudio de los ganglios linfáticos de la pieza quirúrgica, que consiste en realizar cortes a intervalos regulares, con el fin de obtener más secciones para el estudio microscópico y minimizar la posibilidad de falsos negativos.
- **Ultraestadificación de ganglio centinela:** consiste en el análisis minucioso del ganglio centinela, primero con *sección ganglionar a pasos* y posteriormente con la evaluación de los cortes con la tinción habitual de H-E o también con otras más complejas como las técnicas de IHQ u otros procedimientos como por ejemplo la PCR. El objetivo es obtener el máximo de fiabilidad en el diagnóstico de la afectación ganglionar.
- **Estadificación tumoral al alza o sobrestadificación:** cuando se aplican las técnicas del ganglio centinela en el cáncer de colon se puede producir el fenómeno de la sobrestadificación o cambio de estadio tumoral al alza, donde un paciente etiquetado de estadio II pasa a ser estadio III, beneficiándose por la tanto del tratamiento adyuvante.
- **Micrometástasis ganglionares:** se denominan así las metástasis ganglionares no visibles con las técnicas de tinción habitual H-E. No existe consenso en la definición exacta y va desde el hallazgo de células tumorales aisladas o agrupaciones de células tumorales, hasta la presencia de ciertos marcadores bioquímicos.

Introducción

El muestreo del ganglio centinela en cáncer de colon (GCC) es un método reproducible, que parece mostrar un adecuado porcentaje de detección.

Se ha demostrado un drenaje linfático ordenado y en cadena en la neoplasia de colon. El GCC consiste en la identificación *in vivo* o *ex vivo* de los primeros ganglios de drenaje linfático de la neoplasia colónica y su estudio detallado en el laboratorio de anatomía patológica, con técnicas convencionales y otras más complejas de inmunohistoquímica o de reacción en cadena de la polimerasa.

En determinadas series el estudio linfático combinado (convencional + ganglio centinela) incrementa en 10-20% la estadificación. Esto puede suponer la

administración de adyuvancia a esos pacientes y la mejora en su supervivencia de un 33%. Por otro lado también permite identificar un 17% de pacientes N0 con un alto riesgo de progresión neoplásica.

En el momento actual es preciso identificar cuál es la mejor técnica para su realización, qué papel juegan en el pronóstico del paciente las micrometástasis del ganglio centinela y qué actitud terapéutica seguir cuando no encuentran otras adenopatías positivas. Es prioritario estandarizar los procedimientos de modo que se puedan realizar estudios comparativos adecuados que clarifiquen estos puntos.

Descripción del algoritmo

Tratamiento habitual del cáncer de colon y sus limitaciones

Planteamiento habitual

La técnica quirúrgica realizada para tratar pacientes con cáncer de colon debe ser oncológicamente correcta, lo que significa desde un punto de vista anatomopatológico la inclusión del colon afectado en la pieza quirúrgica con al menos 5 cm de margen

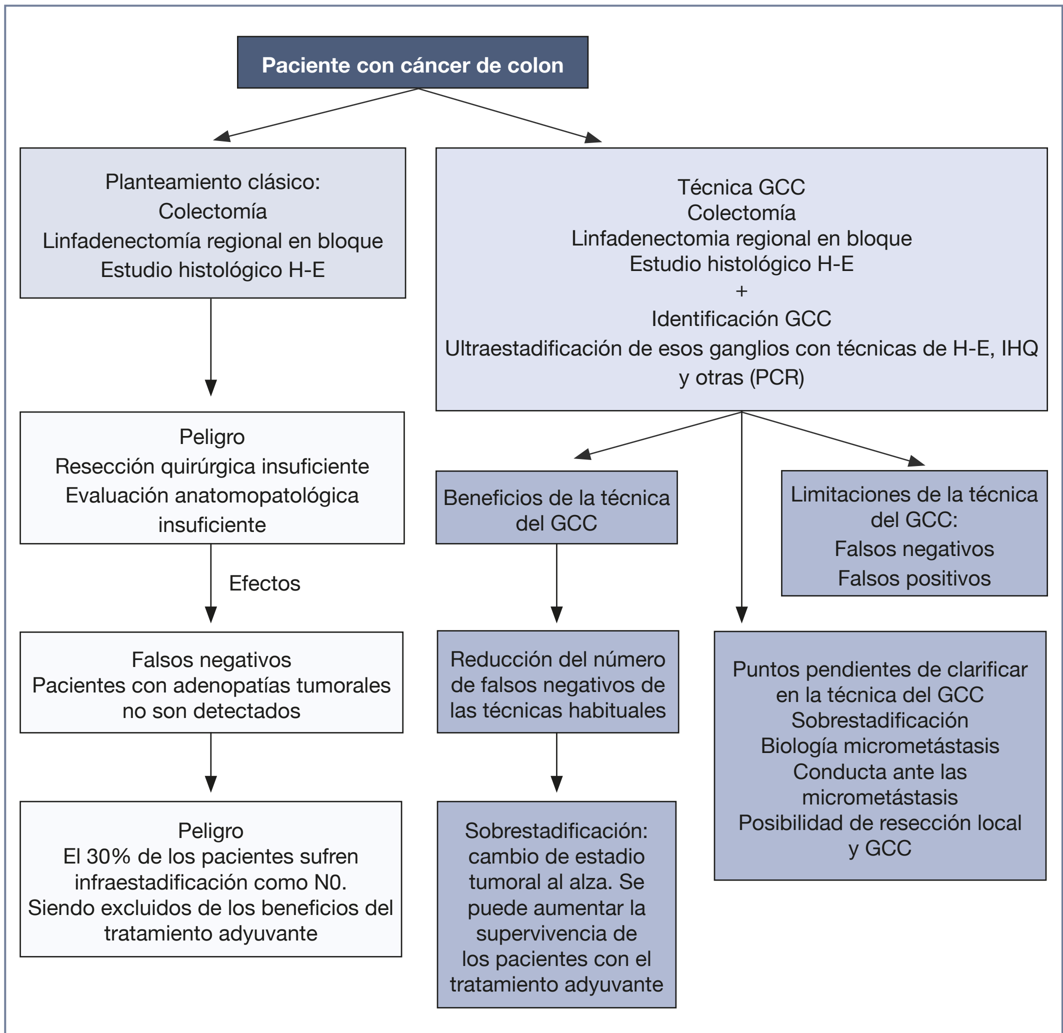


Figura 19-1. Beneficios y limitaciones de la técnica de ganglio centinela de colon, respecto al planteamiento clásico.

GCC: ganglio centinela de colon; H-E: hematoxilina-eosina; IHQ: inmunohistoquímica; PCR *(polymerase chain reaction)*: reacción en cadena de la polimerasa.

proximal o distal al tumor, y la inclusión de los vasos cólicos más próximos a la neoplasia junto con el mesocolon correspondiente. Dichos vasos deben ser ligados y seccionados en su origen para garantizar la presencia de al menos 12 ganglios linfáticos (siguiendo las recomendaciones de la mayoría de las sociedades científicas de coloproctología).

Las resecciones vasculares y colomesocólicas mínimas que se deben realizar desde un punto de vista oncológico para la adecuada exéresis del territorio de drenaje del tumor serán, por lo tanto, las siguientes en función de su localización:

- Neoplasia cecal o de colon ascendente: hemicolectomía derecha que incluye los vasos ileocólicos, los cólicos derechos y las ramas derechas de los vasos cólicos medios.
- Neoplasia de la flexura hepática del colon: hemicolectomía derecha que incluye los vasos ileocólicos, los cólicos derechos y los vasos cólicos medios.
- Neoplasia del colon transverso: resección del colon transverso con los vasos cólicos medios.
- Neoplasia de la flexura esplénica del colon: resección cólica que incluye la rama izquierda de la arteria cólica media, los vasos cólicos izquierdos y los primeros vasos sigmoideos.
- Neoplasia de colon descendente: hemicolectomía izquierda con resección de los vasos cólicos izquierdos, los vasos sigmoideos y los rectales superiores, aunque para estos tumores puede ser correcta también la resección únicamente de los vasos sigmoideos.

Aunque las resecciones mencionadas mínimas que se deben realizar son correctas, no es raro que deban ampliarse por criterios de la técnica quirúrgica con el fin de obtener una buena aproximación de los bordes y una correcta vascularización de la anastomosis.

Con estas resecciones, también denominadas *colectomías con linfadenectomía regional en bloque*, se consigue habitualmente la extirpación de la neoplasia y su territorio de drenaje linfático, de modo que el estudio anatomopatológico de la pieza indica de manera precisa el estadio tumoral T y el grado de afectación ganglionar N.

Fallos del planteamiento clásico

Hasta el 30% de los pacientes con cáncer de colon que no tienen ganglios positivos en el estudio convencional de la pieza quirúrgica tienen recurrencia tumoral. Esto conlleva una mortalidad asociada debida a su enfermedad neoplásica, aunque la cirugía que realizada fuera potencialmente curativa. Algunos de estos pacientes podrían beneficiarse de los tratamientos adyuvantes, mejorando su pronóstico.

Los motivos por los cuales en una pieza quirúrgica pueden no hallarse ganglios afectados por la neoplasia y, sin embargo, el paciente tiene ganglios positivos, pueden ser varios.

Resección oncológicamente inadecuada

En algunos casos la resección quirúrgica del colon y el mesocolon puede no ser lo suficientemente amplia como para incluir los ganglios afectados.

Con el fin de minimizar los falsos negativos en la estadificación ganglionar se recomienda, por consenso en las mayorías de sociedades científicas relacionadas, aislar al menos 12 ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica de colectomía, ya que cuando se estudian menos de 12 ganglios es muy probable que existan otros ganglios afectados por tumor que no se están evaluando, y se produciría de este modo una infraestadificación ganglionar.

La técnica quirúrgica oncológicamente inadecuada no siempre es clínicamente inadecuada, ya que en algunos casos puede ser necesaria por las malas condiciones clínicas del paciente, el cual sería sometido a un riesgo excesivo si se le realizara una técnica más agresiva y oncológicamente correcta.

Falsos negativos anatomopatológicos

Por otro lado, durante el estudio anatomopatológico convencional de la pieza quirúrgica, puede que no se aíslen todas las adenopatías presentes y alguna de las que no se han procesado sea positiva, produciéndose por esta causa la infraestadificación.

Habitualmente se aíslan durante el proceso de estudio histológico las adenopatías que son evidentes en la inspección y el tacto de la pieza quirúrgica, pero es conocido que el tamaño de la adenopatía no es necesariamente un indicador de afectación ganglionar neoplásica, ya que pequeñas adenopatías pueden estar afectadas por tumor y grandes adenopatías ser tan sólo reactivas al proceso inflamatorio de la zona. Hasta un 78% de los ganglios afectados por tumor pueden tener tamaño inferior al centímetro.

Beneficios de la técnica del ganglio centinela en cáncer de colon

Reducción del número de falsos negativos

Wiese et al., como otros autores, confirman con su serie (156 pacientes) la existencia de un drenaje linfático establecido ordenado y fisiológico en los pacientes con cáncer de colon.

Al realizar los estudios con ganglio centinela de colon se ha apreciado desde un 3,6% hasta un 10,6% de falsos negativos de afectación ganglionar con las técnicas habituales.

Además de una adecuada técnica quirúrgica, el estudio anatomopatológico minucioso puede disminuir el número de falsos negativos.

Sin embargo, ese estudio minucioso anatomopatológico, no es aplicable en la práctica cotidiana, debido a la enorme cantidad de tiempo que requeriría por parte del personal implicado, además del considerable aumento de costes.

En el reciente trabajo de Wiese et al. se estudia la rentabilidad de la ultraestadificación de todos los ganglios aislados en la linfadenectomía regional en bloque y se compara con la estadificación habitual más la ultraestadificación solo de los ganglios centinela, encontrando muy poco beneficio respecto al gran esfuerzo que significa y el mayor coste que supone.

Por lo tanto, si se considera que la diseminación linfática de la neoplasia de colon sigue un camino determinado, es lógico pensar que las células tumorales que se diseminen desde el tumor por vía linfática anidarán primero en algunos ganglios. De este modo parece lógico pensar que si se reduce el estudio anatomopatológico minucioso tan sólo a esos primeros ganglios afectados se ahorrará tiempo y dinero, obteniendo a la vez una estadificación ganglionar más fiable.

Por lo tanto, el objetivo del ganglio centinela en el cáncer de colon es la identificación de los ganglios que pueden ser sometidos a un estudio histopatológico exhaustivo (ultraestadificación ganglionar) con el fin de optimizar los resultados.

Muchos autores muestran beneficio en este sentido, al aplicar la técnica del ganglio centinela a sus pacientes aunque, por supuesto, también hay series que no encuentran utilidad en la mejora de su diagnóstico del estadio ganglionar.

Sobrestadificación, cambio de estadio tumoral al alza

Cuando pacientes clasificados como estadio II pasan a estadio III gracias a la técnica del ganglio centinela de colon se produce la denominada sobrestadificación o cambio de estadio tumoral al alza. Estos pacientes pueden beneficiarse de la quimioterapia adyuvante, modificándose por lo tanto su pronóstico y su planteamiento terapéutico, mejorándose su supervivencia en un 33%. El porcentaje de la estadificación al alza es variable para las distintas series publicadas, oscilando entre 10,7% y 31%.

Diversos trabajos multicéntricos han mostrado la reproducibilidad de estas técnicas, su precisión y la capacidad de mejorar la estadificación ganglionar.

Cómo se realiza la técnica del ganglio centinela en cáncer de colon

La técnica puede ser realizada *in vivo* o *ex vivo.* En cualquiera de los dos casos existe variabilidad en la técnica en función del autor que la describe. Básicamente la técnica consiste en la inyección subserosa de contraste peritumoral y la identificación de los primeros ganglios teñidos tras 10 minutos.

In vivo, Retter et al. describen una técnica en la que antes de la inyección del contraste realizan la movilización del segmento cólico a resecar, posteriormente identifican el tumor e inyectan de 0,5 a 2 ml de contraste Azul V® en la subserosa circunferencial del tumor, posteriormente se espera 10 minutos y los primeros ganglios identificados se marcan con suturas. Se completa la colectomía y se procede a la fijación en bloque de la pieza quirúrgica, la cual seguirá el proceso habitual en el laboratorio de anatomía patológica, pero antes se separaran los ganglios marcados y se procesarán aparte. Inicialmente estos autores describen la realización de un estudio habitual, y si no se detecta afectación ganglionar en los ganglios centinela se procede a realizar la sección ganglionar a pasos, si ésta también es negativa, realizan el estudio por inmunohistoquímica.

Ex vivo la técnica parece más sencilla y consiste en la identificación de los ganglios centinela, una vez que se ha realizado la resección del tumor con la linfadenectomía regional en bloque. Esta técnica parece tener una curva de aprendizaje de 5 casos para obtener resultados fiables.

Stojadinovic et al. inyectan subserosamente contraste azul de isosulfán, en la pieza intacta de la colectomía; los puntos de inyección son distal y proximal a la neoplasia y a 90º de dichos puntos. Las zonas de inyección deben ser sometidas a un ligero masaje durante 5 minutos, y parece que es adecuado ajustar la cantidad de contraste al tamaño del tumor a razón de 0,5 ml de contraste por cada centímetro de diámetro tumoral (esto sería también adecuado cuando la técnica se realiza *in vivo*). A los 5-10 minutos de la inyección, los primeros ganglios linfáticos que se tiñen son los llamados ganglios centinela y deben ser remitidos por separado al laboratorio de anatomía patológica. El estudio microscópico se realizará de manera minuciosa con múltiples cortes de los ganglios centinela. Por ejemplo pueden realizarse secciones del ganglio tras su fijación en parafina, a

intervalos regulares (aprox. 40 μm) y a cuatro niveles, obteniéndose cuatro secciones de aproximadamente 4 μm de diámetro. Después se procede a su estudio con las tinciones habituales y pueden utilizarse también técnicas más complejas de inmunohistoquímica, aunque parece que éstas no aportan beneficio y pueden incluso dar sobrestadificación.

Por otro lado, la identificación de al menos cuatro ganglios centinela minimiza la posibilidad de falsos negativos.

La identificación de los ganglios centinela en los distintos trabajos publicados va del 96% al 100%, y la evaluación de su afectación metastásica refleja con coherencia el estado de afectación ganglionar del paciente en 92%-96% de los enfermos.

Limitaciones del ganglio centinela en cáncer de colon

Cuando la técnica se realiza *in vivo* existe variabilidad en cuanto al modo de inyección del contraste en función de la localización de la neoplasia y la adhesión a estructuras vecinas, la configuración anatómica del colon y el hábito del propio paciente. Esto así como las características del proceso tumoral en sí mismo pueden hacer muy compleja la realización de la inyección de contraste *in vivo*, alterando su fiabilidad. Si, por otro lado, se realiza una movilización del colon a resecar se está eliminando también la posibilidad de detectar drenajes aberrantes.

La técnica *ex vivo*, por el contrario, es más fácil de estandarizar pero no puede valorar la existencia de drenajes linfáticos aberrantes en el colon. El drenaje linfático aberrante es la principal limitación de la técnica *ex vivo* del GCC; estos casos pueden significar un 4% para los distintos autores. En la nueva clasificación TNM del año 2010 se considera este aspecto, designando los *nódulos mesentéricos*. Se denomina así cualquier nódulo tumoral situado en la grasa pericolónica. Estos nódulos se consideran equivalentes a metástasis ganglionares aunque el estudio del territorio ganglionar habitual sea negativo (pN0), y se denominan pN1c incluso aunque no se identifique la arquitectura ganglionar habitual y estén totalmente invadidos por tumor, ya que se ha visto que se comportan de cara al pronóstico como verdaderas metástasis ganglionares y no como metástasis a distancia.

A pesar de que aumenta el valor predictivo negativo de las técnicas habituales, la técnica del ganglio centinela también tiene falsos negativos que se deben a distintas circunstancias como el momento en el que se realiza el procesamiento anatomopatológico y el grado de infiltración tumoral. Se denomina tumor saltado-olvidado cuando la afectación ganglionar no es ordenada, posiblemente porque determinados grupos ganglionares están completamente invadidos por tumor y no existe captación del contraste, lo cual da la impresión de una afectación ganglionar irregular. También es un factor a tener en cuenta cuál fue la técnica de búsqueda de los ganglios centinela y cuántos ganglios se ha conseguido aislar, así como el tipo de procesamiento para realizar la ultraestadificación ganglionar. Stojadinovic et al. encuentran que cuando se consigue aislar un número mínimo de cuatro ganglios centinela los falsos negativos desaparecen, aunque su estudio es *ex vivo*, por lo que pueden infravalorar los casos con drenaje aberrante.

La obesidad parece influir en el número de ganglios centinela que se consiguen aislar. Bembeneck et al. encuentran diferencias en el número de ganglios centinela aislados cuando el índice de masa corporal del paciente es mayor de 25 kg/m^2.

El hecho de que siga existiendo un porcentaje pequeño de falsos negativos con esta técnica no debería ser un problema, pues la técnica quirúrgica realizada debe ser la oncológicamente correcta (linfadenectomía regional en bloque), de modo que el tratamiento quirúrgico aplicado es el propuesto habitualmente. Esto no ocurre con el ganglio centinela del cáncer de mama, ya que se realiza la linfadenectomía axilar completa sólo si el ganglio centinela es positivo. De todos modos, incluso a este respecto están surgiendo trabajos que intentan evaluar si se pudiera evitar la habitual linfadenectomía regional en bloque cuando los ganglios centinela de colon son negativos. En el apartado de *Puntos pendientes de aclarar en el ganglio centinela de colon*, comentamos este aspecto.

En el trabajo de Sommariva et al. también coinciden con la necesidad de estandarizar los procedimientos y los criterios de selección, para poder valorar cuál es la fiabilidad del mapeo del ganglio centinela de CCR. Estos autores encuentran limitaciones a la técnica cuando el tumor es mayor de 6 cm (T3-T4) y cuando la histología del tumor es mucinosa.

Puntos pendientes de aclarar en el ganglio centinela de cáncer de colon

Sobrestadificación

Al intentar identificar los ganglios afectados por neoplasia utilizando las técnicas descritas de ganglio centinela, con el objetivo de minimizar el número de

falsos negativos, se puede producir el efecto contrario, aumentar los falsos positivos, es lo que se denomina la sobrestadificación del cáncer de colon.

En el trabajo de Stojadinovic et al., donde comparan técnicas habituales para el ganglio centinela, aprecian una sobrestadificación del 19% si definen ganglio positivo a aquel con células tumorales individuales o agregados celulares identificados con H-E y/o inmunohistoquímica, mientras que esa sobrestadificación errónea desaparece al excluir los ganglios con agregados celulares de menos de 0,2 mm. Es decir, con esta nueva definición de ganglio positivo (aquel con agregados celulares ≥ 0,2 mm) desaparece el problema de la sobrestadificación del cáncer de colon, pero aun así, todavía se sigue clasificando en estadios avanzados el 10,7% de los tumores, lo que significa que gracias a la técnica del ganglio centinela la afectación ganglionar en el cáncer de colon se identifica en ese porcentaje de pacientes, permitiendo que puedan beneficiarse del tratamiento adyuvante. La sobrestadificación parece existir también cuando se consideran las técnicas de inmunohistoquímica: Sticca et al. encuentran células citoqueratina positivas hasta en el 20% de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por patología cólica benigna.

Biología y definición de micrometastásis ganglionares

Con el GCC, se puede llegar a conseguir que un 20% de pacientes cambien de estadio II a III. Sin embargo, algunos de ellos tan solo presentan micrometástasis, y en los distintos estudios la presencia de micrometástasis se detecta de manera variable en función del método aplicado de estudio (H-E, PCR, etc.) y de la definición de micrometástasis que apliquemos (células aisladas, cualquier cúmulo tumoral, sólo los cúmulos de más de 0,2 mm), existiendo números variables de falsos positivos o falsos negativos dependiendo de los métodos seguidos; por lo tanto, es necesaria la estandarización de la definición de micrometástasis y de la técnica del GCC para poder determinar la biología de las micrometástasis en el proceso tumoral. En los estudios actuales la significación de las micrometástasis no esta clara. Algunos estudios muestran una alteración en el pronóstico de los pacientes pero en otros no se aprecia.

En el año 2010 la clasificación TNM se ha adaptado a esta nueva situación, pero la presencia de micrometástasis se sigue clasificando como pN0, sin embargo, se añade un código indicando el método de detección. Cuando las células tumorales aisladas se detectan con técnicas histológicas habituales o con inmunohistoquímica, se codifican como pN0 (i+), pero las micrometástasis que sólo se detectan por técnicas moleculares especiales como la PCR, se denominan pN0 (mol+).

Conducta a seguir ante las micrometástasis

En los casos mencionados anteriormente, donde se ha producido una reestadificación al alza tan sólo por la presencia de micrometástasis, no está claro qué papel juegan esas micrometástasis en el pronóstico del paciente. Hay que recordar que éstas ya han sido extirpadas con la pieza quirúrgica, por lo tanto, si la enfermedad ganglionar es únicamente micrometastásica y está resecada, ¿es precisa la quimioterapia? En las publicaciones existentes parece que existe un beneficio cuando se aplica, pero hay disparidad de criterios a la hora de definir las micrometástasis, por lo que son necesarios trabajos prospectivos aleatorizados que valoren con fiabilidad este aspecto para poder establecer un protocolo terapéutico adyuvante basado en la evidencia.

Posibilidad de cirugía local más ganglio centinela en cáncer de colon

A este respecto están surgiendo trabajos que intentan evaluar si se podría evitar la habitual linfadenectomía regional en bloque cuando los ganglios centinelas de colon son negativos. Esto obligaría a realizar la técnica *in vivo*, con la consiguiente dificultad que conlleva. La revisión sobre el tema de Cahill et al., del *Institut de Recherche contre les Cancers de l'Appareil Digestif* (IRCAD) de Estrasburgo concluye que la técnica de elección para el tratamiento quirúrgico de la neoplasia de colon sigue siendo la colectomía con linfadenectomía regional en bloque, aunque indican que son necesarios más estudios al respecto, pues sugieren que tal vez en neoplasias en estadios iniciales, sí podría ser una opción, pudiendo de este modo plantearse el tratamiento local de la neoplasia con técnicas endoscópicas mínimamente invasivas de nueva generación (incluyendo la *Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery* [NOTES]). En este sentido, el trabajo de Wiese et al. apoya la posibilidad de realizar un mapeo del ganglio centinela y prescindir de una resección ganglionar más amplia, ya que encuentran que la posibilidad de dejar ganglios positivos en la pieza quirúrgica cuando los ganglios centinela son negativos es menor del 1%.

En el estudio multicéntrico de Cahill et al. valoran qué habría sucedido si a los 193 pacientes con tumores T1-T2 se les hubiese realizado una resección local endoscópica y un mapeo de ganglio centinela. En esta revisión teórica retrospectiva, la biopsia del

ganglio centinela habría eliminado la necesidad de la linfadenectomía regional en bloque a 144 (75%) pacientes, incluyendo 59 (30%) T1 que también podrían haber sido susceptibles de resección endoscópica no quirúrgica. Pero 44 (23,4%) habrían requerido una resección convencional y 3 (1,6%) habrían sido infraestadiados (11% de falsos negativos). Estos falsos negativos son, como se ha venido comentando, el principal problema a la hora de intentar aplicar la técnica del ganglio centinela con la intención de ahorrar la linfadenectomía regional en bloque.

Aplicaciones prácticas

Por lo tanto hoy en día, la aplicación de las técnicas de ganglio centinela puede suponer una mejora de la estadificación ganglionar del cáncer de colon.

En primer lugar debe indicarse la intervención clásica para el cáncer de colon (colectomía más linfadenectomía regional en bloque). Sobre la resección habitual se puede añadir la técnica del ganglio centinela con el fin de mejorar el estudio de los ganglios identificados de este modo (Fig. 19-1).

Puntos clave

- Las técnicas del ganglio centinela de colon mejoran la estadificación ganglionar y pueden beneficiar a un elevado porcentaje de pacientes de una terapia adyuvante, la cual aumentará su supervivencia en un 33%.
- Hoy en día el tratamiento del cáncer de colon sigue siendo la colectomía con su correspondiente linfadenectomía regional en bloque, aunque a estos dos procedimientos se puede añadir el mapeo del ganglio centinela.
- La posibilidad de realizar una resección local del tumor junto con una técnica de ganglio centinela (sin colectomía y sin linfadenectomía clásica) debe ser considerada como una línea de investigación, siempre bajo los más estrictos criterios bioéticos.
- No hay consenso respecto al concepto de micrometástasis y su papel en el pronóstico del paciente, ni del papel del tratamiento adyuvante cuando son los únicos hallazgos presentes en la estadificación ganglionar.
- Es prioritario estandarizar los procedimientos de modo que se puedan realizar estudios comparativos adecuados.

Lecturas recomendadas

- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), New York: Springer, 2010; p. 143.
- Bilchik, AJ, Hoon, DS, Saha, S et al. Prognostic impact of micrometastases in colon cancer: interim results of a prospective multicenter trial. Ann Surg 2007;246:568-75.
- Cahill RA, Bembenek A, Sirop S et al. Sentinel node biopsy for the individualization of surgical strategy for cure of early-stage colon cancer. Ann Surg Oncol 2009;16:2170-80.
- Cahill RA, Leroy J, Marescaux J. Could lymphatic mapping and sentinel node biopsy provide oncological providence for local resectional techniques for colon cancer? A review of the literature. BMC Surg 2008;8:17.
- Compton CC. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. UpToDate 2010 [citado 10-08-2010] Disponible en URL:http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gicancer/14949&source=preview&selectedTitle=2~150&anchor=H16#H8.
- Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus. Third ed. Informa healthcare USA, Inc; 2006.
- Lee, MR, Hong, CW, Yoon, SN et al. Isolated tumor cells in lymph nodes are not a prognostic marker for patients with stage I and stage II colorectal cancer. J Surg Oncol 2006;93:13-8.
- Retter SM, Herrmann G, Schiedeck TH. Value of Sentinel Node Mapping in Carcinoma of the Colon. Colorectal Dis 2011;13:855-9.
- Sommariva A, Donisi PM, Gnocato B, Vianello R, Stracca Pansa V, Zaninotto G. Factors affecting false-negative rates on ex vivo sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 2010 Feb;36:130-4.
- Sticca RP. Is there clinical value to sentinel lymph node sampling in colon cancer? J Clin Oncol 2006;24:841-2.
- Stojadinovic A, Nissan A, Protic M et al. Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma: results from the United States Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study GI-01. Ann Surg 2007;245:846-57.
- Wiese D, Sirop S, Yestrepsky B, Ghanem M et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer--do we need both? Am J Surg 2010;199:354-8.

20 Tomografía computarizada por perfusión en cáncer colorrectal: protocolo, aplicación clínica y tendencias emergentes

B. Suárez Aliaga

DEFINICIONES

- **Tomografía computarizada por perfusión (TC-perfusión):** técnica basada en la tomografía computarizada (TC) convencional y en el cambio de la atenuación de los tejidos tras el contraste que permite medir, mediante la aplicación de un *software* específico, la fisiología vascular tumoral a través de parámetros funcionales o biomarcadores en imagen y construir así mapas regionales de flujo sanguíneo tumoral.
- **Angiogénesis:** proceso esencial en el crecimiento tumoral que se caracteriza por la formación de una red de nuevos vasos. Se caracteriza por la creación de vasos sanguíneos frágiles y tortuosos, que además muestran permeabilidad aumentada secundaria a un endotelio incompleto y a la relativa ausencia de músculo liso y de recubrimiento pericítico.
- **Biomarcadores en imagen:** datos gráficos y numéricos, que se extraen mediante la aplicación de programas informáticos al estudio dinámico de la TC-perfusión, y que expresan el comportamiento del tejido tras la introducción del contraste lo cual da información sobre la vascularización de la zona a estudio. Estos parámetros son entre otros:
  - **Flujo sanguíneo:** caudal de sangre que llega al tejido o volumen de flujo sanguíneo por unidad de tejido a estudio por minuto. Se mide en mililitros por 100 g de tejido por minuto.
  - **Volumen sanguíneo:** volumen de sangre por unidad de tejido a estudio. Se mide en mL por 100 g de tejido. Es la integral del área de la curva de intensidad frente al tiempo obtenido de la lesión. El valor del volumen sanguíneo se calcula de la máxima proporción del realce (máximo realce de la TC en la región problema comparada con otra adyacente).
  - **Tiempo de tránsito medio:** relación entre el volumen y el flujo sanguíneo o diferencia de tiempo entre el flujo de entrada arterial y el flujo de salida venoso. Es el tiempo medio que tarda la sangre en pasar a través del lecho capilar.
- **Producto de la superficie de permeabilidad:** es una medida del transporte transendotelial por difusión de las moléculas del contraste desde el interior del vaso hasta el espacio extravascular extracelular. El mapa de la superficie de permeabilidad es uno de los parámetros obtenidos durante un estudio de TC-perfusión. Proporciona información relativa a la alteración de la vascularización, ya que analiza la persistencia de medio de contraste en el tejido. Los tumores malignos se caracterizan por neovascularización, en consecuencia, podrían tener una mayor proporción de vasos inmaduros e hiperpermeables.

INTRODUCCIÓN

El manejo del paciente oncológico se ha convertido en una labor en la que participan múltiples especialidades, entre las que se encuentran los servicios de diagnóstico por imagen con la aportación de sus técnicas convencionales y sus nuevas pruebas basadas en el funcionalismo tumoral. Además, los progresos en la biología celular y molecular y en la genética nos han permitido profundizar de forma general en la comprensión biológica de las bases del cáncer y en particular en el tema que nos lleva como es el cáncer colorrectal. Las dos principales causas de fracaso terapéutico en pacientes oncológicos

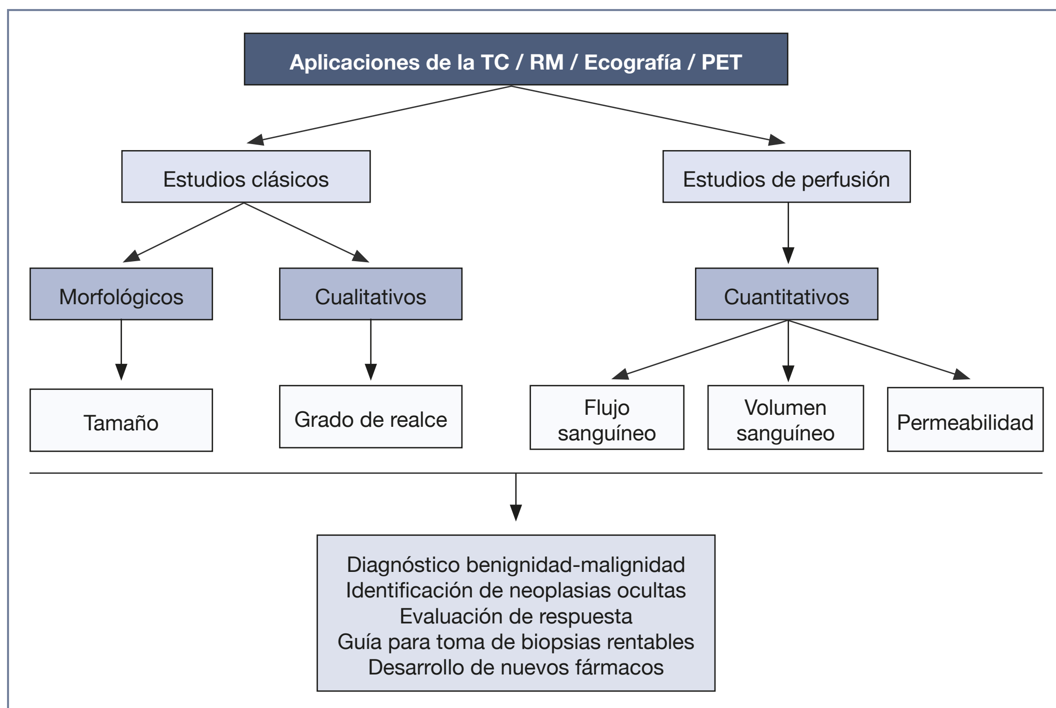


Figura 20-1. Técnicas de imagen clasicas con asociación de pruebas especificas de perfusión en el diagnóstico de neoplasias.

continúan siendo: una estadificación tumoral inicial errónea y la existencia de características tumorales (hipoxia, angiogénesis, etc.) no estudiadas adecuadamente por las técnicas de imagen convencionales. Las técnicas de imagen han pasado de estadificar a los pacientes a actuar de forma integrada en el manejo de la enfermedad. Por todo ello, en los últimos tiempos han ganado importancia las pruebas de imagen funcionales. Existe toda una serie de técnicas emergentes que nos permite el estudio con tomografía axial computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RM) de la perfusión tumoral (angiogénesis), de la difusión de las moléculas de agua mediante las secuencias de difusión (celularidad), etc. No obstante, nos centraremos principalmente en las técnicas innovadoras de TC-perfusión basadas en la TC convencional, con la aplicación de un *software* posproceso de las imágenes para la valoración de la angiogénesis en el cáncer colorrectal y su afectación hepática secundaria a través del estudio de parámetros funcionales de flujo sanguíneo tumoral. Un marcador de la angiogénesis del cáncer rectal puede ser extremadamente útil para el diagnóstico y monitorización del éxito terapéutico en pacientes con este tipo de patología (Fig. 20-1).

Descripción del algoritmo

Tomografía computarizada-perfusión

En cáncer colorrectal

Introducción

El cáncer colorrectal es el cuarto tumor más frecuentemente diagnosticado en Estados Unidos y después del cáncer de pulmón se asocia a la segunda mortalidad más alta. La supervivencia a los 5 años depende del estadio tumoral en el momento de la presentación. Los tumores con un estadio avanzado (T3 o T4, N1 o N2 o M1) se asocian a peor pronóstico. Los pacientes con tumor confinado a la pared del recto (estadio T1 o T2) se tratan con escisión de la fascia mesorrectal. Los pacientes con estadio T3 o más se tratan con quimioterapia y radioterapia preoperatoria. No obstante, la supervivencia a los 5 años en pacientes con cáncer rectal es todavía baja. Se necesitan tratamientos innovadores para mejorar esta supervivencia. Sin embargo, hasta el momento, no hay métodos que predigan qué tumores responderán a la quimioterapia o a la radioterapia. Algunos investigadores han seleccionado la angiogénesis tumoral como una prometedora diana para los

tratamientos, dado que los altos valores de densidad de microvasos en el tumor y la alta expresión del factor de crecimiento vascular endotelial se han correlacionado con peor pronóstico. Un marcador de la angiogénesis del cáncer rectal puede ser extremadamente útil para el diagnóstico y la monitorización del éxito terapéutico en pacientes con este tipo de patología. Las técnicas de imagen funcionales no invasivas pueden ayudar a monitorizar los efectos del tratamiento en la actividad angiogénica del tumor.

La angiogénesis es un componente esencial en múltiples procesos fisiológicos del organismo y en procesos patológicos tumorales y no tumorales. Es también un elemento clave en el desarrollo y la diseminación metastásica de un tumor maligno. Se sabe que cuando el diámetro de un tumor excede los 2 mm, la difusión pasiva por el espacio intersticial no es suficiente para garantizar el aporte de oxígeno y los nutrientes necesarios para el soporte energético. En estas circunstancias, las propias células tumorales promueven la neoformación vascular, proceso inducido principalmente por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*). Los vasos tumorales suelen conformar una red anárquica e ineficaz de vasos finos, frágiles y tortuosos que muestran una permeabilidad aumentada y un flujo inestable e intermitente. La distribución de los vasos en el seno del tumor es también muy variable. La densidad de microvasos así como su funcionalidad son factores pronósticos para la supervivencia del paciente.

La imagen clásica ha venido estudiando características del realce de los tumores desde el punto de vista morfológico (tamaño) y cualitativo (grado de realce). Aunque estos datos morfológicos constituyen una importante medida de la evolución biológica y la eficacia de los tratamientos empleados, se reconoce que no representan los cambios que suceden en la masa tumoral con suficiente precisión (Fig. 20-2). Sin embargo, recientemente han surgido nuevas técnicas de imagen funcional que permiten un análisis cuantitativo y de imagen molecular de dianas específicas de los vasos. El interés por visualizar y medir la angiogénesis tumoral no está sólo circunscrito al examen de la fisiopatología del crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. En la actualidad, existen terapias que actúan principalmente como antiangiogénicos, por lo que su eficacia puede medirse con los biomarcadores de perfusión basados en la imagen. Diferentes modalidades de imagen, incluyendo la TC, RM, ultrasonidos o la tomografía por emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*) pueden usarse para evaluar de modo no invasivo la vasculatura tumoral.

La TC por perfusión es una nueva técnica que permite medir la fisiología vascular tumoral a través de parámetros funcionales y construir mapas regionales de flujo sanguíneo tumoral. Del modelado de las curvas de señal-tiempo pueden cuantificarse diferentes series de biomarcadores de perfusión y permeabilidad basados en la forma de las curvas de

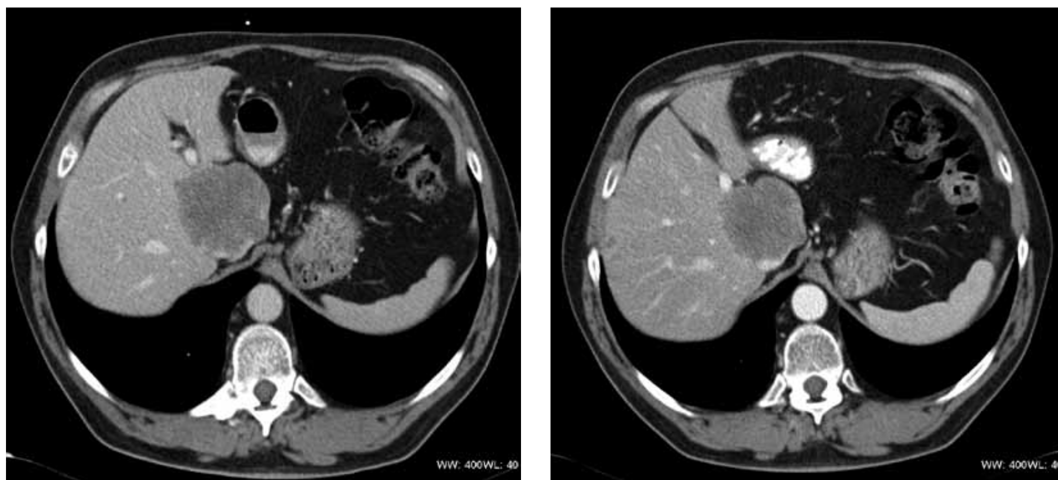


Figura 20-2. Paciente con metástasis hepática que ha recibido tratamiento quimioterápico. El tiempo transcurrido entre las dos imágenes es de 3 meses. Estudio TC dinámico convencional que muestra estabilidad en el tamaño de la lesión hepática sin poderse valorar cambios en la perfusión que añadan información de la respuesta al tratamiento.

llegada y lavado del medio de contraste. Aparte de ser una técnica no invasiva y rápida puede ser repetida en diferentes tiempos para definir la respuesta a la terapia antiangiogénica o los cambios temporales en la angiogénesis tumoral.

Los parámetros que caracterizan la variación de la curva de señal en función del tiempo, calculada a partir de las imágenes dinámicas obtenidas repetidamente en el tiempo, pueden considerarse biomarcadores relevantes en oncología, y son los siguientes:

- Volumen sanguíneo: integral del área de la curva de intensidad frente al tiempo obtenido de la lesión.
- Flujo sanguíneo: es el caudal de sangre que llega al tejido tras compensar los efectos del gasto cardíaco.
- Tiempo de tránsito medio: es la relación entre el volumen sanguíneo y el flujo sanguíneo.
- Tiempo de llegada de contraste: es el tiempo transcurrido hasta que empieza a llegar contraste a la región de interés.
- Pendiente de captación: establece la velocidad de captación del contraste.
- Valor máximo de intensidad de señal.
- Tiempo al máximo: es el tiempo transcurrido hasta que se alcanza el valor máximo de la intensidad de señal.
- Pendiente de lavado: es la velocidad de extracción del contraste.
- Permeabilidad vascular.

Fisiopatología

El realce del tumor después de la administración de contraste intravenoso depende entre otros parámetros del flujo sanguíneo tumoral, el volumen sanguíneo y la permeabilidad de los vasos así como de la concentración de yodo. Inmediatamente después de la administración de contraste el realce del tumor es alto debido a la presencia de contraste dentro del espacio intravascular y su primer paso hacia el espacio extravascular. Con el avance del tiempo, el paso del contraste al espacio extravascular progresa y el realce del tumor es debido a la presencia de contraste en ambos espacios. El componente intravascular depende de los vasos sanguíneos dentro del tumor y el espacio extravascular depende de la permeabilidad vascular.

Se ha visto que una densidad de microvasos alta se asocia con un flujo sanguíneo elevado. Además, los vasos tumorales neoformados presentan un aumento de las fenestraciones de la membrana basal que resulta en un aumento de la permeabilidad. Así, el uso de técnicas de imagen funcionales asegura información sobre la perfusión tisular y la permeabilidad y puede ofrecer un medio de estudio del proceso angiogénico tumoral.

La angiogénesis, un proceso esencial en el crecimiento de los tumores colorrectales y en su diseminación, ocurre por una alteración de la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular. La angiogénesis se caracteriza estructuralmente por vasos sanguíneos tortuosos que son hiperpermeables debido a un endotelio incompleto con escaso recubrimiento de músculo liso o pericitos. A diferencia de la distribución de los vasos normales, la distribución de los vasos tumorales es caótica, con áreas de baja densidad vascular mezcladas con otras regiones de alta actividad angiogénica. Los vasos tumorales también funcionan de forma distinta.

En el estudio de Goh et al. se valoró la relación entre parámetros de perfusión de TC cuantitativos (flujo sanguíneo tumoral, volumen sanguíneo, tiempo de tránsito y permeabilidad) y marcadores inmunohistológicos de angiogénesis en el cáncer colorrectal. Después de la cirugía, las muestras resecadas fueron teñidas con técnicas de inmunohistoquímica de identificación de CD34 para la cuantificación de la densidad de microvasos. La permeabilidad tumoral y el volumen sanguíneo se correlacionaron positivamente con la densidad de microvasos y pueden reflejar la microvasculatura de los tumores colorrectales de forma prequirúrgica.

Técnica de tomografía computarizada-perfusión

Los pacientes son preparados el día antes con un enema de limpieza, laxantes orales y dieta baja en fibras para reducir las molestias provocadas por el enema de agua y evitar la retención fecal por encima del tumor. No se introduce contraste por vía oral. Una vez que el paciente está tumbado en decúbito supino en la mesa del equipo de TC se introduce el enema de agua para obtener la distensión de la pared rectal. Para prevenir los movimientos peristálticos se puede usar Buscapina por vía intravenosa previa a la adquisición, así como una banda de compresión abdominal para minimizar el movimiento de la pared abdominal.

La dosis de radiación estimada durante el estudio de TC-perfusión (12 mSV) es dos veces la dosis que se usa para las TC abdominopélvicas diagnósticas (6 mSv).

Primero se realiza un estudio abdominopélvico sin contraste para localizar el tumor colorrectal con los siguientes parámetros, que pueden ser variables dependiendo de las características del equipo (120 kV, 110 mAs, 10 mm de sección de colimación, campo de visión escaneado de 50 cm y matriz de 512 x 512). Se identifica el tumor y se anotan las coordenadas para realizar la TC de perfusión dinámica que

se enfoca en la porción media del tumor. Para el estudio dinámico se usa un inyector con 100 mL de yodo intravenoso a 5 mL/s. Se obtienen cuatro secciones contiguas a intervalos de 1 segundo. La adquisición comienza 5 segundos después de empezar la inyección intravenosa para obtener imágenes no realzadas (línea de base) y continuar durante un total de 65 segundos. El control de realce arterial se coloca en la arteria ilíaca externa izquierda. Todos los datos son transferidos a una estación de trabajo y se analizan las imágenes usando el *software* de perfusión.

La TC-perfusión se basa en el cambio temporal de la atenuación de los tejidos tras la administración de contraste yodado endovenoso. En su estudio podemos distinguir dos fases. Una primera, que dura entre 40 y 60 segundos en la que el realce es fundamentalmente debido a la distribución del contraste en el espacio intravascular y a su paso rápido al espacio extravascular extracelular, y en la que se precisa alta resolución temporal (una adquisición por segundo). Y una segunda, en la que el realce depende de la distribución del contraste entre los compartimentos intravascular y extravascular y en la que la adquisición es más espaciada y dura entre 2-5 minutos.

Posteriormente las imágenes se procesan en una estación de trabajo provista de un *software* que permite por un lado valorar el mapa de colores de perfusión y por otro medir una serie de parámetros vasculares entre los que se encuentran el flujo sanguíneo, el volumen sanguíneo, el tiempo de tránsito medio, el pico de realce, el tiempo al pico de realce y la permeabilidad capilar, entre otros.

Resultados

Parámetros de perfusión: cáncer rectal frente a recto normal

La mayoría de los ensayos arrojan resultados similares aunque con pequeñas discrepancias. En el estudio de Sahani et al. el cáncer de recto muestra un flujo sanguíneo más alto y un tiempo de tránsito medio más corto comparado con el recto normal ($p < 0,05$). Sin embargo, no había diferencia significativa entre el volumen sanguíneo o la permeabilidad. Estos resultados sugieren que la angiogénesis en los tumores rectales estimula la formación de *shunts* arteriovenosos más que neovascularización. Los *shunts* tienen baja resistencia al flujo que provoca un incremento del flujo sanguíneo y acorta el tiempo de transito medio. Estos vasos facilitan el paso directo de sangre de las arterias a las venas sin pasar por capilares y por eso no cambia la permeabilidad por superficie.

En el estudio de Bellomi et al. había una diferencia significativa en el flujo sanguíneo con flujos más altos en los tumores rectales así como un acortamiento del tiempo de tránsito medio. También se demostró un aumento significativo del volumen sanguíneo y de la permeabilidad, lo que apoya además la formación de nuevos vasos.

Parámetros de perfusión del cáncer rectal antes y después del tratamiento con quimioterapia o radioterapia

Se realizó TC-perfusión en 9 pacientes antes y después de la quimioterapia y radioterapia. Después del tratamiento los tumores mostraban una reducción significativa en el flujo sanguíneo tisular e incremento en el tiempo de tránsito medio. No había diferencia significativa en el volumen sanguíneo o la permeabilidad. Por tanto, la TC de perfusión en el cáncer rectal es capaz de asegurar la vascularidad del tumor y los cambios en la perfusión que resultan del tratamiento quimioterápico y radioterápico.

Estos resultados pueden ser atribuibles a la suma de agentes quimioterápicos, al régimen de tratamiento y al intervalo entre la terapia y la técnica de imagen de perfusión. Muchos de los agentes quimioterápicos actuales son citotóxicos y capaces de dañar el endotelio vascular, lo que provocaría la hiperemia que generalmente se observa después de la radioterapia. Por tanto, el tiempo en que se realiza la imagen de perfusión es fundamental para los valores obtenidos, ya que los cambios precoces resultan del aumento de la permeabilidad capilar y los tardíos de la fibrosis; lo óptimo es de 1-2 semanas después de la quimioterapia y la radioterapia.

En otro estudio el flujo sanguíneo, el volumen sanguíneo y la permeabilidad en el cáncer rectal disminuían significativamente después de la quimioterapia.

Parámetros de perfusión en respondedores frente a no respondedores

La efectividad de un agente quimioterápico depende de su nivel de concentración en el tejido tumoral, entre otros factores. Este nivel de concentración depende principalmente de la perfusión tumoral que se modifica durante el tratamiento radioterápico de manera dosis-dependiente.

Así, un paso hacia el tratamiento tumoral individualizado es analizar cuantitativamente los parámetros de permeabilidad capilar. En la práctica clínica es fundamental medir estos parámetros antes y durante el tratamiento con métodos no invasivos o mínimamente invasivos. Estudios radiobiológicos han demostrado que el sistema capilar es más permeable después de la radioterapia. Así, monitorizando los

datos de perfusión tumoral, éstos pueden indicar el tiempo óptimo para la administración de los agentes quimioterápicos durante la irradiación fraccionada y así reducir la dosis total de dichos agentes usados para el mantenimiento y, en definitiva, mejorar los resultados terapéuticos al ofrecer el potencial de individualizarlos y optimizarlos.

Un tumor se consideraba respondedor al tratamiento con quimioterapia y radioterapia si su estadio en el análisis histológico indicaba regresión al compararlo con el estadio preoperatorio. Los pacientes que tenían una estadificación inferior en el análisis patológico de la pieza quirúrgica comparada con la de las técnicas de imagen se consideran respondedores, siendo no respondedores en el caso opuesto. Se compararon los parámetros radiológicos de perfusión con los histológicos. Después de la cirugía las muestras resecadas fueron teñidas con técnicas de identificación de inmunohistoquímica para CD34 con el objeto de cuantificar la densidad de microvasos, para identificar actina de músculo liso con el objeto de valorar el índice de recubrimiento pericítico, y también para identificar el factor de crecimiento endotelial y la proteína transportadora de glucosa. Se demostró que el parámetro radiológico de la permeabilidad y el volumen sanguíneo se correlacionaban con la densidad de microvasos pero no con los otros parámetros histológicos.

Los pacientes que mostraban tumores con un flujo sanguíneo inicial alto y un tiempo de tránsito medio más corto mostraron una respuesta peor a la quimioterapia y a la radioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa en los otros parámetros.

Imagen de perfusión en lesiones secundarias hepáticas

La TC-perfusión también puede tener gran utilidad en el estudio de las metástasis hepáticas. En un estudio realizado sobre hígados de ratones se observaron alteraciones en el flujo intrahepático, previas al crecimiento de metástasis visibles, como la reducción de los flujos sinusoidal y postsinusoidal.

Tanto el ultrasonido como la TC han documentado alteraciones en el flujo intrahepático que ocurren antes de la visualización de las pequeñas metástasis hepáticas. Debido a que la mayor parte de las entidades patológicas del hígado afectan el flujo sanguíneo de forma regional, global o ambas, las imágenes de perfusión del hígado han mejorado la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico por imagen. En la evaluación de la enfermedad metastásica la sensibilidad varía del 74 al 85% con la TC con contraste tradicional, perdiéndose con frecuencia las metástasis menores de 1 cm. La identificación temprana de los pacientes con micrometástasis puede facilitar el uso de futuras estrategias quimioterápicas diana. Las terapias antiangiogénicas contra factores de crecimiento endoteliales ya han dado resultados prometedores en múltiples cánceres. Además, la exclusión de la presencia de micrometástasis puede evitar la quimioterapia adyuvante en algunos grupos de pacientes. Por otro lado, la mejora en la detección de enfermedad metastásica focal puede afectar a la supervivencia en candidatos para hepatectomía segmentaria.

También puede medir la respuesta tumoral al tratamiento recibido de forma inmediata como en tratamientos percutáneos (Fig. 20-3).

La TC-perfusión, con algunas variaciones en función de las características del equipo, se inicia con una TC sin contraste. Después de localizar el tumor se estudia un área entre 2-4 cm. Para el estudio dinámico se administran 70mL de contraste con los siguientes parámetros de adquisición: 100 Kv, 240 mA y 5 mm de grosor. El estudio se inicia 5 segundos después de la administración de contraste y las imágenes se adquieren durante 25-30 segundos. Para el posproceso de los datos se toman de referencia los valores de realce en la aorta, en la vena porta y en el bazo y después en la lesión problema.

En pacientes con enfermedad metastásica conocida se ha demostrado un incremento en la perfusión arterial. Se ha sugerido la posibilidad de que un mediador vasoactivo relacionado con el tumor pueda contribuir a este cambio en la perfusión. Por ejemplo, Perkins et al. determinaron un valor medio del índice de perfusión de 0,37 por lo que en las áreas hepáticas con valores por encima de dicho nivel debe sospecharse enfermedad metastásica.

Algo similar ocurre con la estadificación, ganglios linfáticos de tamaño normal pueden estar afectados y es difícil diferenciar la fibrosis postratamiento del tumor.

Esta técnica también permite obtener imágenes de permeabilidad indicando las áreas de más actividad angiogénica y guiar así las biopsias en busca de más resultados positivos.

¿Tomografía computarizada por perfusión o resonancia magnética dinámica?

La resonancia magnética asociada a secuencias de difusión permite la detección de lesiones focales sólidas o quísticas en el abdomen o la pelvis. Además mediante la medida cuantitativa del coeficiente de

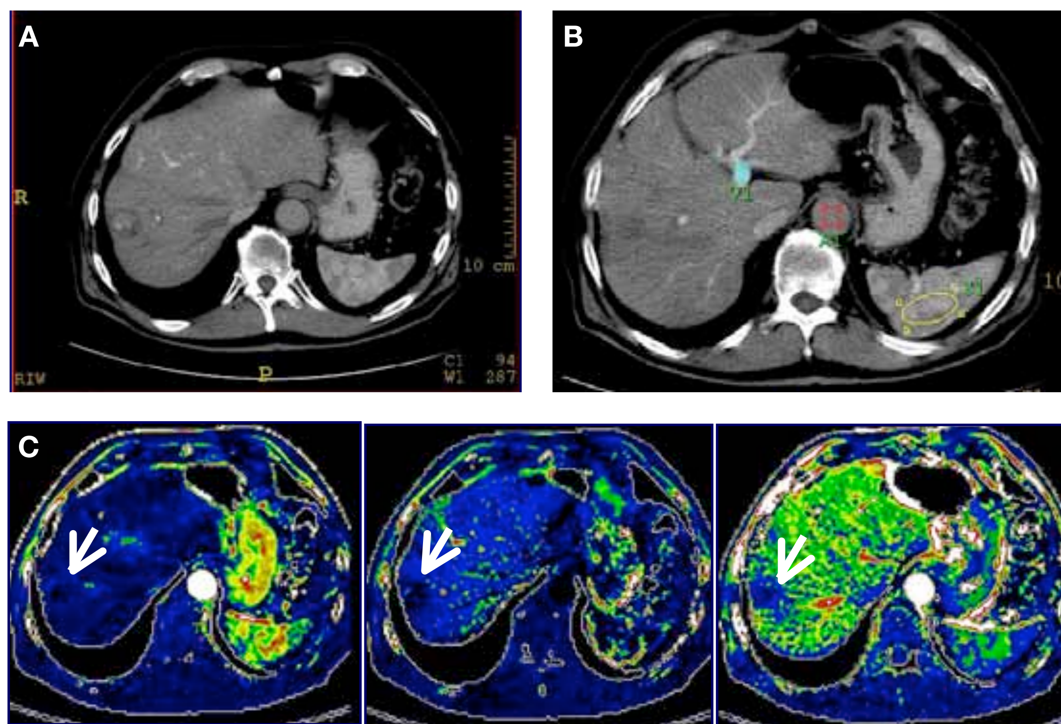


Figura 20-3. Paciente con hepatocarcinoma tratado mediante tratamiento percutáneo combinado (quimioembolización más radiofrecuencia). **(A)** Estudio de TC basal que muestra una lesión hepática hiperdensa como resultado del depósito del lipiodol. **(B)** En la realización del estudio de TC-perfusión para el posproceso de los datos se toman de referencia los valores de realce en la aorta, en la vena porta y en el bazo y después en la lesión problema. **(C)** El estudio de TC-perfusión revela ausencia de perfusión del área tratada sugestiva de respuesta completa en la fase arterial, la venosa y en la última que es una suma de las otras (flecha). Cortesía de Marta Tomás Mallebrera, Fundación Jiménez Díaz.

difusión permite añadir información sobre la naturaleza de las lesiones. Es importante recordar que el valor del coeficiente de difusión aparente (*valor b*) debería ser ajustado para una evaluación óptima dependiendo de la región u órgano del cuerpo y, por tanto, es necesario más de un *valor b* para la caracterización tisular. El éxito de la caracterización y la detección de la lesión depende de la celularidad tisular, ya que un aumento de ésta disminuye la difusión. Los tumores altamente celulares reflejan disminución de los coeficientes de difusión. Hay que reconocer que los cambios que se asocian al tumor (necrosis, fibrosis, etc.) pueden influir en los valores del coeficiente de difusión, por lo que hay que analizar los datos clínicos, las imágenes anatómicas y los valores del coeficiente de difusión (Fig. 20-4). Es importante saber que ciertos tejidos normales como el endometrio así como los abscesos muestran restricción de la difusión. La imagen de resonancia con perfusión tiene la capacidad de hacer un estudio dinámico de todo el hígado tridimensional sin riesgo de irradiación con análisis de los parámetros de perfusión, sin embargo, serían convenientes secuencias más rápidas. La TC presenta la ventaja de su mayor disponibilidad y rapidez, mientras que el problema de la dosis de radiación, su menor resolución de contraste y la escasa cobertura anatómica (4 cm en los TC de 64 filas de detectores) son limitaciones a considerar. Sin embargo, el uso de protocolos de baja dosis o de adquisiciones que permitan una cobertura total del tumor, aunque con menor resolución temporal, y la mayor cobertura anatómica de los nuevos equipos de TC podrían ayudar a superar dichas limitaciones. Por su parte, la RM dinámica es una técnica que muestra una mejor relación señal-ruido y puede ser repetida frecuentemente al carecer de radiación, sin embargo, en ciertas áreas como el tórax y el abdomen su utilidad es más limitada debido a los artefactos de movimiento.

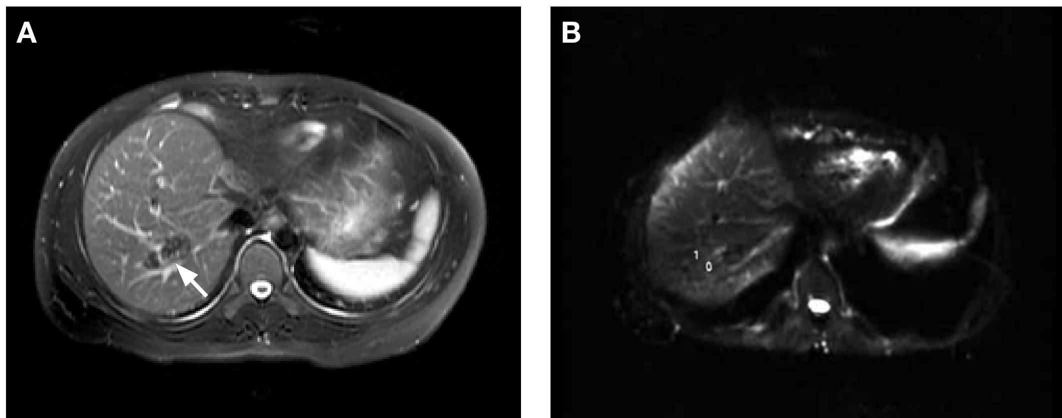


Figura 20-4. Paciente con lesión hepática tratada (flecha) que se muestra hipointensa en secuencias potenciadas en T2 **(A)** y que presenta un aumento de los valores de difusión (b = 2) lo que refleja lesión hepática benigna o tratada **(B)**.

Aplicaciones prácticas

Existe un interés creciente sobre el uso de la TC-perfusión en oncología con múltiples aplicaciones que en términos generales son el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas, la identificación de neoplasias ocultas (alteración de la perfusión en el parenquima hepático con enfermedad metastásica oculta), la definición del pronóstico (peor respuesta en tumores con más perfusión), la monitorización de la respuesta al tratamiento y el desarrollo de nuevos fármacos. De forma particular:

Estudio funcional hepático

- Tratamiento percutáneo de tumores hepáticos valorando los resultados de forma inmediata.
- Visualización de micrometástasis.
- Evaluación en pacientes con cirrosis.
- Caracterización de lesiones hepáticas.

Estudio funcional del cáncer colorrectal

- Permite medir la angiogénesis tumoral.
- Permite predecir qué tumores tienen peor pronóstico y tienden a responder peor a la quimiorradioterapia.
- Permite ver la respuesta de los tumores al tratamiento.
- Permite valorar el tiempo más óptimo para administrar la quimioterapia después de la radioterapia fraccionada.

Puntos clave

- La TC-perfusión en el cáncer rectal es capaz de informar sobre la vascularidad tumoral y los cambios en la perfusión que resultan de la quimioterapia y la radioterapia.
- El cáncer de recto muestra un flujo sanguíneo más alto y un tiempo de tránsito medio más corto comparado con el recto normal.
- Los tumores con flujo sanguíneo alto al inicio y tiempo de tránsito medio corto tienden a responder peor a la radioterapia y la quimioterapia y presentan peor pronóstico.
- El flujo sanguíneo, el volumen sanguíneo y la permeabilidad vascular en el cáncer de recto disminuyen después de la quimioterapia.
- En la enfermedad metastásica trastornos en la perfusión hepática pueden predecir metástasis aún no visibles o descartarlas evitando tratamientos neoadyuvantes innecesarios.
- Los parámetros de TC-perfusión pueden predecir el momento más óptimo para la quimioterapia después de la radioterapia fraccionada por el aumento de la permeabilidad vascular que ésta provoca.

Lecturas recomendadas

- Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino M, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: Initial Experience. Radiology 2007;244:486-93.
- De Vries A, Griebel J, Kremser C et al. Monitoring of tumor microcirculation during fractionated radiation therapy in patients with rectal carcinoma: preliminary results and implications for therapy. Radiology 2000;217:385-91.
- GarcÍa Figueras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martín C. Functional imaging of tumors. Part 1. Radiología 2010;52:115-25.
- Goh V, Halligan S, Daley F, Wellsted D, Guenther T, Bartram C. Colorectal tumor vascularity: quantitative assessmene with multidetector CT-Do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? Radiology 2008;249:510-7.
- Harvey C, Dooher A, Morgan J, Blomley M, Dawson P. Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT. Eur J of Radiol 1999;30:221-6.
- Kruskal J. Can optical imaging assist in characterization of the onset of angiogenesis in developing hepatic metastases in mice livers? Radiology 2007; 243:307-8.
- Kruskal J, Thomas P, Kane R, Goldberg N. Hepatic perfusion changes in mice livers with developing colorectal cancer metastases. Radiology 2004;231:482-90.
- Martí-Bonmatí L, Sanz R, Alberich A. Nuevos horizontes en la imagen en oncología. Imagen en Oncología. Actualizaciones SERAM Ed Panamericana, 2009; p. 13-22.
- Pandharipande P, Krinsky G, Risinek H, Lee V. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals. Radiology 2005;234:661-73.
- Perkins A, Whalley D, Ballantyne K, Hardcastle J. Reliability oh the hepatic perfusion index for the detection of liver metastases. Nucl Med Commum 1987;8:982-9.
- Qayyum A. Difusión-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. Radiographics 2009;29:1797-810.
- Sahani D, Kalva S, Hamberg L et al. Assessing tumor perfusion in treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. Radiology 2005;234:785-92.

21

Aproximación actual en el cáncer de recto localizado: resección transanal en tumores T1-T2

J. Jiménez Miramón

DEFINICIONES

- **Resección local transanal convencional:** se realiza previa preparación del colon y profilaxis antibiótica. El paciente se coloca en posición de navaja para tumores anteriores, o de talla para lesiones de cara posterior. Puede utilizarse anestesia general o regional. Los separadores utilizados dependen de las preferencias y la escuela del cirujano, y se precisa iluminación supletoria (Fig. 21-1).

  Se extirpa la lesión con electrobisturí, obteniendo una pieza de espesor completo de la pared rectal con un margen circunferencial de 1 cm, que debe extenderse en la misma medida a la grasa subyacente del mesorrecto. La pieza debe tener forma piramidal y ser fijada con agujas a una base rígida para efectuar un estudio patológico adecuado. La brecha se cierra con una sutura transversal (Fig. 21-2).

  Puede reanudarse la alimentación oral a las pocas horas de la cirugía. El procedimiento tiene una mínima morbilidad y prácticamente nula mortalidad.

- **Microcirugía transanal endoscópica (TEM: *transanal endoscopic microsurgery*):** se utiliza un rectoscopio de 40 mm de diámetro, insuflando CO_2 continuo y se trabaja a través de tres puertos, como en una laparoscopia de puerto único (Fig. 21-3). La resección sigue los mismos principios que la transanal convencional. No obstante, la exposición y el control del campo son muy superiores al abordaje convencional y permiten acceder a lesiones más altas, hasta unos 18 cm del borde distal de la lesión. Por el contrario, las lesiones muy próximas a la línea pectínea no permiten un sellado adecuado para la distensión rectal y pueden resolverse mejor con resección convencional o mixta.

  El procedimiento es técnicamente complejo y precisa de un número mínimo de intervenciones anuales para conseguir una curva de aprendizaje razonablemente corta.

  Es un procedimiento seguro, con una tasa de complicaciones baja y los trastornos funcionales a largo plazo son infrecuentes y reversibles.

  Se han examinado las diferencias entre la TEM y otras técnicas de resección local, y el riesgo de complicaciones y los márgenes positivos son consistentemente mejores con el TEM. No obstante faltan datos de estudios con potencia para demostrar ventajas en el riesgo de recidiva, el tiempo de estancia y el dolor postoperatorio.

- **Cirugía radical:** cirugía realizada por vía abdominal, por laparotomía o laparoscopia. Actualmente sigue las directrices marcadas por Heald y es conocida como escisión mesorrectal total e implica la resección del recto y su mesorrecto, con integridad de la fascia mesorrectal, mediante incisión cortante; hace hincapié en el margen circunferencial libre para disminuir el riesgo de recurrencia.

  En los tumores distales implica la resección esfinteriana y la creación de un estoma definitivo.

  Presenta un riesgo elevado de morbilidad y secuelas, pero confiere el mejor pronóstico a largo plazo y constituye el tratamiento estándar desde el punto de vista oncológico.

DEFINICIONES

- ***Tumor budding:*** células aisladas o un grupo muy pequeño de células tumorales indiferenciadas que invaden focalmente el estroma desmoplásico. Esta característica patológica se asocia con un pronóstico adverso y un riesgo mayor de recidiva ganglionar y de metástasis a distancia. Su importancia estriba en que puede ser un marcador pronóstico importante para la toma de decisiones en los pacientes con tumores T1 y T2 tras una resección local transanal, en los que ningún tratamiento adyuvante está indicado actualmente, sin embargo, la presencia de estas células tumorales invasivas identifica un grupo de enfermos con una diferencia significativa en la supervivencia global a los cinco años.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de recto en estadios precoces (T1 y T2), ha alcanzado excelentes tasas de curación con la cirugía radical, sin embargo, ésta supone un alto coste en cuanto a la morbilidad inmediata y a las secuelas a largo plazo. Esta alta tasa de complicaciones ha hecho que otros tratamientos hayan adquirido importancia como terapia alternativa. Básicamente se trata de la resección local por vía transanal convencional o mediante el equipamiento de la microcirugía transanal endoscópica (TEM). Esta última permite un mejor control de la zona quirúrgica y alcanzar lesiones más altas, hasta la unión recto-sigma. Actualmente existe una gran controversia en los datos sobre los resultados de la resección local, tanto sola como asociada a tratamiento adyuvante o neoadyuvante.

El tratamiento actual del cáncer de recto está basado en la cirugía radical siguiendo las directrices para la extirpación del recto promovidas por Heald.

Los resultados actualmente aceptados para los tumores T1 con cirugía radical son de prácticamente el 100% de control local y una supervivencia del 95% a los 5 años. Esto se consigue no obstante con una elevada tasa de morbilidad (7-68%), de mortalidad (0-6,5%) y de secuelas funcionales a largo plazo en un elevado número de pacientes.

La valoración de una serie de resecciones locales realizadas en el Reino Unido con intención paliativa que presentaron bajos índices de recidiva local (3%), hicieron concebir la esperanza de poder ofrecer a los pacientes un tratamiento curativo con baja morbilidad. El estudio prospectivo multicéntrico del *Cancer and Leukemia Group B trial* apoyó estos hallazgos, aunque mostró los riesgos que implica este tipo de tratamiento (Tabla 21-1).

En la última década han surgido múltiples series de instituciones prestigiosas llamando la atención sobre un elevado índice de recidivas, que en los T1 oscilaba del 0 al 20%, con una mediana de alrededor del 10%.

Tabla 21-1. Morbilidad tras resección anterior baja

Secuela	Incidencia
Disfunción urinaria	7-68%
Impotencia sexual	15-100%
Ausencia de eyaculación	3-39%
Dispareunia	18-90%
Fuga anastomótica	5-10%
Mortalidad	4%

Además, en el análisis de los pacientes con recidiva llamó la atención el avanzado estadio en que se diagnosticaban y los malos resultados obtenidos con la cirugía de rescate, que precisaba frecuentemente resecciones extendidas, con una supervivencia a los 5 años entre el 50 y el 60%.

Sin embargo, no todas las comunicaciones respecto a la utilización de la resección local en el tratamiento de los tumores rectales precoces han sido negativas, y algunos estudios han presentado resultados con supervivencia similar a las técnicas radicales y un índice de recidiva local ligeramente superior en la resección local (5,7% frente a 2,8%). Estas cifras se obtienen apoyándose en terapias complementarias, como la quimiorradioterapia.

¿Cuáles son los datos actuales y qué nuevos datos debemos esperar para apoyar las diversas posturas frente al tratamiento del cáncer de recto en estadios precoces?

DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

Indicaciones de la resección local en el cáncer de recto

La resección local puede ser considerada en lesiones limitadas que no presenten afectación de los ganglios linfáticos. No obstante, la determinación de la afectación ganglionar está lejos de ser perfecta, e

Cáncer de recto
Móvil
< 3-4 cm
< 40% circunferencia

Colonoscopia + biopsia
TC toracoabdominal
USE
RM

T1 N0

RLC	TEM
En la línea pectínea	Por encima de la línea pectínea

T1
Márgenes negativos → Seguimiento
Rectoscopia y USE
cada 4 meses

T1 o T2
Invasión linfovascular
y perineural
Tumor *budding*
G3 → Cirugía radical

T2
Márgenes negativos → Quimiorradioterapia
frente a
cirugía radical

T2-T3 N0

Cirugía radical

Tratamiento neoadyuvante → Resección local

Figura 21-1. Algoritmo del tratamiento de estadios precoces del cáncer de recto.

RLC: resección local tansanal convencional; TC: tomografía computarizada; TEM *(transanal endoscopic microsurgery)*: microcirugía transanal endoscópica; RM: resonancia magnética nuclear; USE: ultrasonografía endorrectal.

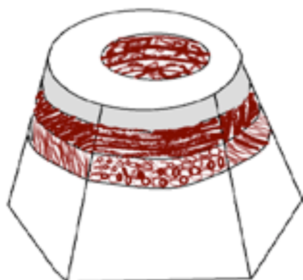


Figura 21-2. Pieza quirúrgica de resección transanal.

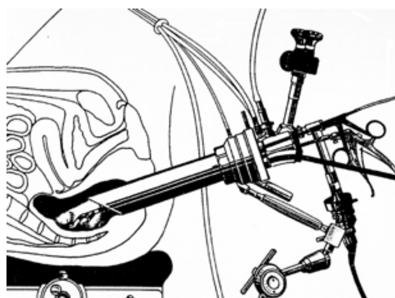


Figura 21-3. Rectoscopio.

igualmente, con los medios actuales la determinación del estadio T es más fiable que la estadificación ganglionar, sin embargo, no permite discriminar la profundidad de la invasión de la submucosa.

Actualmente debe considerarse la resección local como una *biopsia total* que permite establecer la necesidad de una terapia adicional en función de los hallazgos histológicos, lo que significa pasar a una cirugía radical inmediata o a tratamientos adyuvantes en las situaciones en que la resección local se juzgue insuficiente.

En algunos casos la resección local es una alternativa razonable, un compromiso oncológico, para pacientes cuyas enfermedades concomitantes hacen muy arriesgada una cirugía radical, o para aquellos que rechazan esta última por los riesgos funcionales que implica o la necesidad de un estoma permanente.

Selección de los pacientes

La *evaluación inicial* se efectúa mediante tacto rectal y rectoscopia, lo que permite la valoración de datos básicos: movilidad, tamaño, morfología y distancia al margen anal (Fig. 21-1).

Un tumor fijo sugiere invasión del mesorrecto y el dato es fiable en más del 80%. Un tumor maligno de más de 4 cm o que ocupe más del 40% de la circunferencia rectal no debe considerarse candidato al tratamiento curativo con resección local. La distancia al margen anal inclina la indicación al tratamiento radical o local ya que, aunque todo el recto es alcanzable con el TEM, hay que considerar que lesiones más altas que no precisan exéresis total del mesorrecto ofrecen con la cirugía radical buenos resultados funcionales, con menor índice de recidivas que la resección local.

La *valoración de metástasis a distancia* puede hacerse por tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear, prefiriéndose la primera por disponibilidad y rapidez.

Localmente, ni la TC ni la RM de superficie permiten distinguir los diversos planos de la pared rectal. Ambas permiten valorar la invasión del mesorrecto y la profundidad de su infiltración, distinguiendo así entre T2 y T3. La RM ha demostrado su capacidad de predecir la afectación de la fascia mesorrectal. Esto resulta imprescindible para la indicación de la terapia neoadyuvante previa a la cirugía radical a fin de evitar la afectación del margen circunferencial de resección del mesorrecto.

Para la detección de las metástasis ganglionares, la TC presenta una sensibilidad ligeramente menor que la RM, que alcanza el 85%. Actualmente el estadio local preoperatorio se establece con RM de cara a plantear la necesidad de tratamiento neoadyuvante en los estadios avanzados de tercio medio y bajo.

En estadios precoces es necesario *distinguir entre T0, T1 y T2,* para ello es preciso utilizar la ecografía endorrectal o la RM con antena endorrectal; la incomodidad de esta última, convierte a la ecografía en la exploración más utilizada. Una revisión sistemática cifró la precisión diagnóstica de la USE para la T en 87% y para la afectación ganglionar en 74%; y en la RM, 84% para la T y 82% para los ganglios. Usualmente hoy en día se recomienda sumar la USE y la RM de superficie, aceptando el estadio más avanzado de las dos (Fig. 21-4 y 21-5).

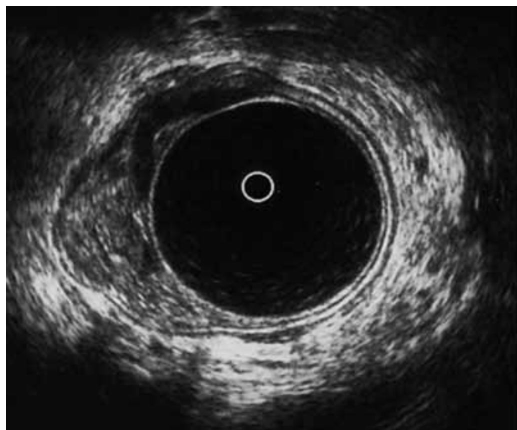


Figura 21-4. Ecografía endorrectal: neoplasia de recto en cara posterolateral derecha que invade la capa mucosa y submucosa (T1N0).



Figura 21-5. RM pélvica: neoplasia de recto estadio T3N1, con probable afectación de la cara anterior del mesorrecto.

Los estudios sobre la fiabilidad de la RM y la USE han incluido pacientes que recibían tratamiento neoadyuvante, lo que altera los resultados, sobrestimando la fiabilidad de la USE. El mayor estudio de la USE en un solo centro de referencia, mostró una fiabilidad de 47% para T1, de 68% para T2, de 70% para T3 y de 64% cuando existe infiltración ganglionar.

En definitiva, actualmente la estadificación preoperatoria del cáncer rectal se realiza mediante TC toracoabdominopélvica para descartar enfermedad diseminada, y RM pélvica y ecografía endorrectal para la estadificación local.

Estudio preoperatorio:

La suma de ambas exploraciones es imprescindible cuando se considera el tratamiento con cirugía local, dada la modesta capacidad de la ecografía para detectar afectación ganglionar. No obstante, tras la resección local será el análisis histológico de la pieza lo que determine la necesidad de otros tratamientos (Tabla 21-2).

Estudio histológico:

La profundidad de la invasión tumoral (estadio T) es el principal factor de riesgo de la diseminación linfática. Los tumores T1 tienen un riesgo de afectación ganglionar de 10-15%, en el T2 el riesgo es de 10-28% y en los T3-T4 de 30-70%. Esto significa un elevado riesgo de tratamiento incompleto con la resección local para los tumores a partir de T2. Incluso los T1 tienen un elevado riesgo global, por lo que se han estratificado según su profundidad de penetración en la submucosa en SM1, SM2 y SM3, según el tercio afectado. El riesgo de metástasis ganglionar en los SM1 es de 0-3% y alcanza 20-23% para el tercio más profundo (SM3).

En Japón se utiliza como criterio de profundidad la medición en micras de la submucosa: cuando es menor de 1.000 μm se descarta prácticamente la afectación linfática, incrementándose ésta hasta seis veces por encima de dicha profundidad. Dado que se adapta mejor a las biopsias endoscópicas, este tipo de medición puede utilizarse en casos límite.

Una serie de hallazgos histológicos ha concluido que se asocian con alto riesgo de metástasis linfáticas, incluso en T1: a) Tumor pobremente diferenciado. b) Invasión linfática o vascular. Con estos hallazgos se ha encontrado una afectación linfática del 33% y una supervivencia a los 5 años del 79%. c) *Tumor budding*, células o nidos celulares aislados en el borde de crecimiento del tumor principal. Este hallazgo representa pérdida de adhesividad de las células tumorales y se asocia a un 25% de probabilidad de metástasis ganglionar.

Estas características patológicas desaconsejan el tratamiento local cuando se encuentran en las biopsias endoscópicas o en la pieza de resección local. Así pues la indicación para la resección local como tratamiento curativo se establece por una suma de datos, morfológicos e histológicos preoperatorios y se confirma o descarta tras el análisis histológico de la pieza de resección local (Tabla 21-3).

Resultados con las distintas técnicas

Resección local sola

La mayoría de los resultados provienen de pequeños estudios de revisión de casos. Las recurrencias han oscilado del 5 al 28% en T1 y del 13 al 37% en T2, la supervivencia a los 5 años oscila del 64 al 93% en T1 y del 60 al 90% en T2. Estas amplias variaciones encontradas obedecen probablemente a la falta de homogeneidad de los pacientes, la estadificación inadecuada y las distintas técnicas quirúrgicas utilizadas, además se incluyen pacientes que han recibido tratamiento adyuvante.

Tabla 21-2. Estudio preoperatorio
Historia clínica y exploración física (tacto rectal + rectoscopia rígida)
Colonoscopia con biopsia
TC toracoabdominal
Ecografía endorrectal y RM pélvica o con antena endoanal
Antígeno carcinoembrionario (CEA)

Tabla 21-3. Criterios morfológicos para tratamiento local en cáncer de recto
< 30% circunferencia rectal
< 3-4 cm de diámetro mayor
Margen libre > 3 mm
Móvil
T1
No invasión linfovascular o perineural
Bien o moderadamente diferenciado
No *tumor budding*
No adenopatías en estudios de imagen

El mayor estudio sobre los resultados de la escisión local sola proviene de la revisión de la *National Cancer Database* del *American College of Surgeons* que incluyó enfermos de 479 instituciones que ofrecían la cirugía local o radical como opciones. Los que recibieron tratamiento adyuvante o neoadyuvante fueron rechazados. Ajustando por las características del tumor y de los pacientes, la tasa de recurrencia local a los 5 años fue: a) en T1, escisión local 12,5% y cirugía radical 6,9%; b) en T2, escisión local 22,1% y cirugía radical 15,1%. La supervivencia a los 5 años no fue significativamente diferente para T1: en escisión local 77,4% y en cirugía radical 81,7%. Si lo fue en cambio para T2: en escisión local 67,6% y en cirugía radical 76,5%. Es decir, la tasa de recidivas es claramente superior en el grupo de la escisión local que en el de la cirugía radical. Aunque la supervivencia a los 5 años tiende a ser superior en el grupo de la cirugía radical, esta ventaja no alcanzó significación estadística. No obstante, se trata de un estudio de cohortes en el que las técnicas quirúrgicas no estaban homologadas, de forma que se incluyó la resección local y la polipectomía endoscópica en las técnicas de escisión local, y la cirugía radical tampoco fue absolutamente asemejable a las técnicas de escisión del mesorrecto.

Resección local mediante microcirugía transanal endoscópica

Se ha postulado que el TEM, debido a la mayor capacidad de visualización sobre la resección local convencional, permitiría una reducción de las cifras de recidiva. Se ha documentado un índice resección con margen afecto inferior con TEM que con el abordaje local convencional. Pero no existen estudios fiables que demuestren un índice de recidivas inferior a la resección local convencional. Estos beneficios sí que se han comprobado para los tumores benignos, por lo que la percepción de la calidad superior de las resecciones practicadas con estos dispositivos hace que la técnica se haya difundido ampliamente.

Tratamiento de rescate después de escisión local

Tras la cirugía de escisión local y pese a un seguimiento estrecho, con ecografía y rectoscopia cada 4 meses, se ha demostrado un elevado riesgo de recidiva y ésta se produce además en estadios avanzados. El tratamiento de estas recidivas exige la práctica de tratamientos quirúrgicos muy agresivos, el 50% con resección de estructuras pélvicas (vejiga, sacro, útero y anejos), consiguiendo una supervivencia libre de enfermedad del 57% a los 33 meses, lo cual conlleva una pérdida de oportunidades de curación para los pacientes cuya enfermedad inicialmente tenía un excelente pronóstico. No obstante, cuando el rescate se realiza inmediatamente después de la extirpación local, el pronóstico es similar al de los pacientes que reciben una cirugía radical de entrada. En un estudio, de la Clínica Mayo, todos los pacientes con tumores T2 o superior o hallazgos histológicos adversos fueron intervenidos mediante una cirugía radical dentro de los 30 días siguientes a la cirugía de resección local. Igual que en la mayoría de los estudios de resección local, se trata de un estudio pequeño, retrospectivo, que agrupó pacientes sometidos a resección transanal convencional y polipectomía endoscópica (Tabla 21-4).

Tratamiento adyuvante después de resección local

No existen estudios controlados y aleatorizados que permitan aclarar los beneficios del tratamiento con quimiorradioterapia después de la escisión local, pero sí se ha observado una tendencia a un menor número de recidivas con la terapia adyuvante que con el tratamiento quirúrgico local solo; igualmente, el tiempo libre de enfermedad es superior y comparable a los obtenidos con los controles históricos. No obstante existen datos contradictorios y los estudios incluyen tumores histológicamente desfavorables y T3, lo que no permite extraer conclusiones válidas respecto a su superioridad con el tratamiento quirúrgico local.

Tabla 21-4. Seguimiento del cáncer de recto tratado con resección local

Revisión clínica	Cada 4 meses los dos primeros años, luego cada 6 meses hasta un total de 5 años
Rectoscopia	Cada 4 meses los dos primeros años, luego cada 6 meses hasta un total de 5 años
Ecografía endoanal	Cada 4 meses el primer año, luego cada 6 meses hasta un total de 5 años
RM	Cada año los tres primeros años
Colonoscopia	Anual, excepto si la colonoscopia preoperatoria fue incompleta
Seguimiento estándar del cáncer de recto (CEA, TC)	

Resección local después de tratamiento neoadyuvante

Actualmente sólo existen datos de este tipo de tratamientos para pacientes que rechazan la cirugía o no están en condiciones de ser sometidos a la cirugía radical. En ellos se observan datos para pacientes con T2 y T3 sin metástasis ganglionares superponibles en recidiva y tiempo libre de enfermedad a las obtenidas con cirugía radical. Sin embargo, los estudios suelen seleccionar para cirugía local a pacientes con tumores menos avanzados y con mejor respuesta a la radioterapia, lo que resulta en sí mismo un índice de buen pronóstico.

Un estudio aleatorizado de Lezoche obtuvo resultados similares de recidiva y supervivencia, comparando resección mediante TEM más radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y cirugía laparoscópica radical, en pacientes T2 N0. En 35 pacientes y una media de seguimiento de 84 meses obtuvo unos datos de recidiva de 5,7% en TEM y de 2,8% en cirugía radical. La supervivencia en ambos grupos fue de 98%. En otro trabajo del mismo autor, de todos sus casos, utilizando el estadio establecido antes de la radioterapia, los resultados fueron de 0% de recidiva y 100% de supervivencia en T1, sin tratamiento neoadyuvante, solo con resección local. En estadios más avanzados, utilizando la terapia neoadyuvante muestra tasas de 6% de recidiva y 90% de supervivencia para T2; y en los T3, recidiva local de 5% y 77% de supervivencia, todo ello con un seguimiento de 178 meses.

El bajo índice de recidiva local en esta serie puede ser explicado por el efecto de la quimiorradioterapia, pero también por la asignación de los tumores más grandes y con peor respuesta a la radioterapia a una tratamiento quirúrgico radical, además debe tenerse en cuenta que la técnica quirúrgica descrita por el autor, con TEM, implica una amplia resección de la grasa subyacente al tumor que afecta a todo el septo rectovaginal o rectoprostático y en la cara posterior hasta la fascia mesorrectal, creando una pieza en forma de pirámide truncada, con amplios márgenes, técnica descrita anteriormente, que puede resultar importante para estos resultados tan favorables, aunque implica un mayor riesgo de complicaciones como la lesión uretral, aunque menor que los que se obtienen con la cirugía radical.

Así pues, actualmente existen datos para apoyar el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante y resección local como tratamiento alternativo a la cirugía radical para tumores T2 sin ganglios en la estadificación preoperatoria, pero su seguridad y resultados oncológicos y funcionales no están probados, por ello debe esperarse el resultado del estudio de la ACOSOG (Z6041) o del recientemente comenzado estudio liderado por Serra X. en España sobre este tipo de tratamiento (TAU-TEM en T2 y T3 iniciales).

Aplicaciones prácticas

Un paciente al que se descubre una lesión rectal maligna, móvil, cuyo tamaño sea menor de 3-4 cm de diámetro mayor e implique menos del 30% de la circunferencia rectal, puede ser considerado para tratamiento mediante extirpación local. Debe procurarse una información adecuada sobre los riesgos y beneficios del tratamiento local y el estándar.

Si el paciente se clasifica preoperatoriamente como T1 N0 M0 (por TC, USE y RM) y no presenta características histológicas de alto riesgo en la biopsia endoscópica (pobremente diferenciado, invasión linfovascular, *tumor budding*), se lleva a cabo la resección local por vía convencional o TEM. Cuando se confirman los hallazgos preoperatorios en el estudio de la pieza y los márgenes de resección son correctos en una pieza bien valorable (no fragmentada), el tratamiento se considera curativo y el paciente pasa a seguimiento exhaustivo, local-intraluminal (endoscopia) y local-extraluminal (USE o RM), así como de las metástasis a distancia (TC, marcadores tumorales).

Cuando se comprueba la existencia de un estadio superior a T1 o existen márgenes afectos o características histológicas de alto riesgo debe realizarse cirugía radical en 30 días para no deteriorar el pronóstico a largo plazo. En caso de que el paciente rechace la cirugía radical o presente muy alto riesgo para ser sometido a ella se debe recomendar tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia.

Para el paciente que se clasifica preoperatoriamente como T2 N0 M0 o superior y los T1 N0 M0 que no cumplen los criterios de tamaño menor de 4 cm o menor del 30% de la circunferencia rectal la terapia estándar es la cirugía radical, pero pude considerarse el tratamiento local dentro de estudios controlados cuando el paciente rechaza la cirugía radical o presenta enfermedades concomitantes que la desaconsejan. En estos casos, la estrategia más prometedora en pacientes con estadio superior a T1 parece la aplicación de terapia neoadyuvante con quimiorradioterapia seguida de resección local. Se espera que más avances en la estadificación y el tratamiento neoadyuvante, incluso el refinamiento de la técnica quirúrgica, permitan obtener mejoras en los resultados de recidiva y supervivencia, sin comprometer la calidad de vida de estos pacientes.

PUNTOS CLAVE

- El uso adecuado de la resección local en el tratamiento del cáncer de recto está todavía sujeto a discusión.
- La resección local sola se considera indicada en casos altamente seleccionados estadificados como T1. Los hallazgos histológicos o de imagen desfavorables, obligan a plantear otras estrategias.
- En estadios más avanzados la resección local se acepta como tratamiento paliativo en casos de negativa a la cirugía radical o cuando está contraindicada la cirugía debido al alto riesgo quirúrgico.
- Como tratamiento curativo en los casos estadificados como T2 y T3 sólo se acepta dentro del contexto de ensayos clínicos, siempre combinada con otros tratamientos y precedida de una exhaustiva información al paciente con las distintas alternativas disponibles y sus consecuencias.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bach SP, Hill J, Simson JN et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. British Journal of Surgery 2009;96:280-90.
- Doornebosch PG, Tollenaar RA, Gosselink MP et al. Quality of life after transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in early rectal cancer. Colorectal Disease 2007;9:553-8.
- Friel CM, Cromwell JW, Marra C, Madoff RD, Rothenberger DA, García-Aguilar J. Salvage radical surgery after failed local excision for early rectal cancer. Dis Colon Rectum 2002;45:875-9.
- García-Aguilar J, Pollack J, Lee SH et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. Dis Colon Rectum 2002;45:10-5.
- Guerrieri M, Baldarelli M, Organetti L et al. Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of selected patients with distal rectal cancer: 15 years experience. Surg Endosc 2008;22:2030-5.
- Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J, Nivatvongs S. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? Dis Colon Rectum 2005;48:429-37.
- Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. Br J Surg 1995;82:1297-9.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum 1995;38:1286-95.
- Kitajima K, Fujimori T, Fujii S et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 2004;39:534-43.
- Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. Eur Radiol 2007;17:379-89.
- Kwok H, Bisset IP, Hill, GI. Preoperative staging of rectal cancer. Int J of Colorectal Dis 2000;15:9-20.
- Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, García-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? Dis Colon Rectum 2000;43:1064-74.
- Nascimbeni R., Burgart L. J., Nivatvongs S., Larson D. R. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45:200-6.
- Sengupta S., Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? Dis Col Rectum 2001;44:1345-61.
- Steele GD Jr, Herndon JE, Bleday R et al. Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 1999;6:433-41.
- Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, Christoforidis D, Madoff RD, Mellgren A. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. Dis Colon Rectum 2010;53:16-23.
- Vallejo Godoy S, Márquez Calderón S. Resultados de la microcirugía endoscópica transanal frente a otras técnicas quirúrgicas en pacientes con tumores rectales. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2006. Informe X/2006.
- Weiser MR, Landmann RG, Wong WD et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. Dis Colon Rectum. 2005;48:1169-75.
- You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. Annals of Surgery 2007:245:726-33.

22 Diferenciación de los estadios II y III de cáncer de colon según el perfil de biomarcadores

C. Bueno Muíño y J. Á. García Sáenz

Definiciones

- **Factor pronóstico:** característica que permite estimar la probabilidad de curación o recaída de una enfermedad.
- **Factor predictivo de respuesta:** característica que permite estimar la respuesta a un tratamiento específico.
- **Inestabilidad de microsatélites (IMS):** los microsatélites son repeticiones múltiples de 1 a 6 nucleótidos distribuidos por el genoma. La IMS es el resultado de una deficiencia en el mecanismo posreplicativo de reparación de apareamientos erróneos.
- **Desequilibrio alélico:** se define como aquella situación donde se pierde o se amplifica uno de los alelos de una pareja de genes.

Descripción del algoritmo

El pronóstico del cáncer de colon se relaciona con el grado de invasión de la pared intestinal, la presencia o ausencia de afectación ganglionar y de metástasis a distancia. Estas tres características constituyen la base de la estadificación. De esta forma, el cáncer colorrectal se divide en cuatro estadios (I-IV) cuya supervivencia a 5 años tras cirugía es de 93,2%, 82,5%, 59,5% y 8,1% respectivamente.

En ausencia de tratamiento adyuvante, la mitad de los pacientes tendrán recaídas de su enfermedad. La quimioterapia adyuvante mejora un 15% la posibilidad de curación tras la cirugía. Sin embargo, mientras que el beneficio del tratamiento adyuvante está plenamente establecido en los estadios III (T1-T4 N1-N2 M0) de cáncer de colon, la evidencia es más limitada en los estadios II (T3-T4 N0 M0). A día de hoy, se acepta que determinados factores de riesgo, tanto clínicos como histológicos, orienten a los clínicos a la hora de recomendar un tratamiento adyuvante en los estadios II. El riesgo de recaída puede reducirse con esquemas basados en 5-FU (*5-fluorouracilo*). Actualmente se considera FOLFOX-4 (oxaliplatino, ácido folínico y 5-fluorouracilo) como el régimen adyuvante *estándar*, en cambio, *irinotecan* no ha podido demostrar beneficio en este escenario.

En la práctica habitual, muchos de los pacientes con cáncer de colon reciben tratamientos innecesarios, bien porque ya están curados con la cirugía, o bien porque progresarán independientemente del tratamiento que reciban. Por lo tanto, es crucial identificar los pacientes que realmente se benefician de un tratamiento complementario. Al margen de estos criterios clínicos y patológicos, se buscan factores moleculares que permitan identificar los pacientes con cáncer de colon en estadios II y III con más riesgo y, por lo tanto, que se trasladen al algoritmo de decisiones terapéuticas (Fig. 22-1).

Biomarcadores en cáncer de colon: genética molecular del cáncer de colon.

El modelo clásico de la oncogénesis de cáncer de colon detallaba cómo la progresión tumoral, desde adenoma a carcinoma, se realizaba mediante un cúmulo de pasos genéticos clave: alteración de la señalización WNT, activación del oncogén KRAS, desequilibrio alélico (*allelic imbalance* AI) en el cromosoma 18, disminución de la expresión de SMAD4 y mutación del gen supresor p53. En el desarrollo del cáncer de colon se observan al menos dos tipos de inestabilidad genética. La inestabilidad cromosómica que es la vía por la cual se desarrollan

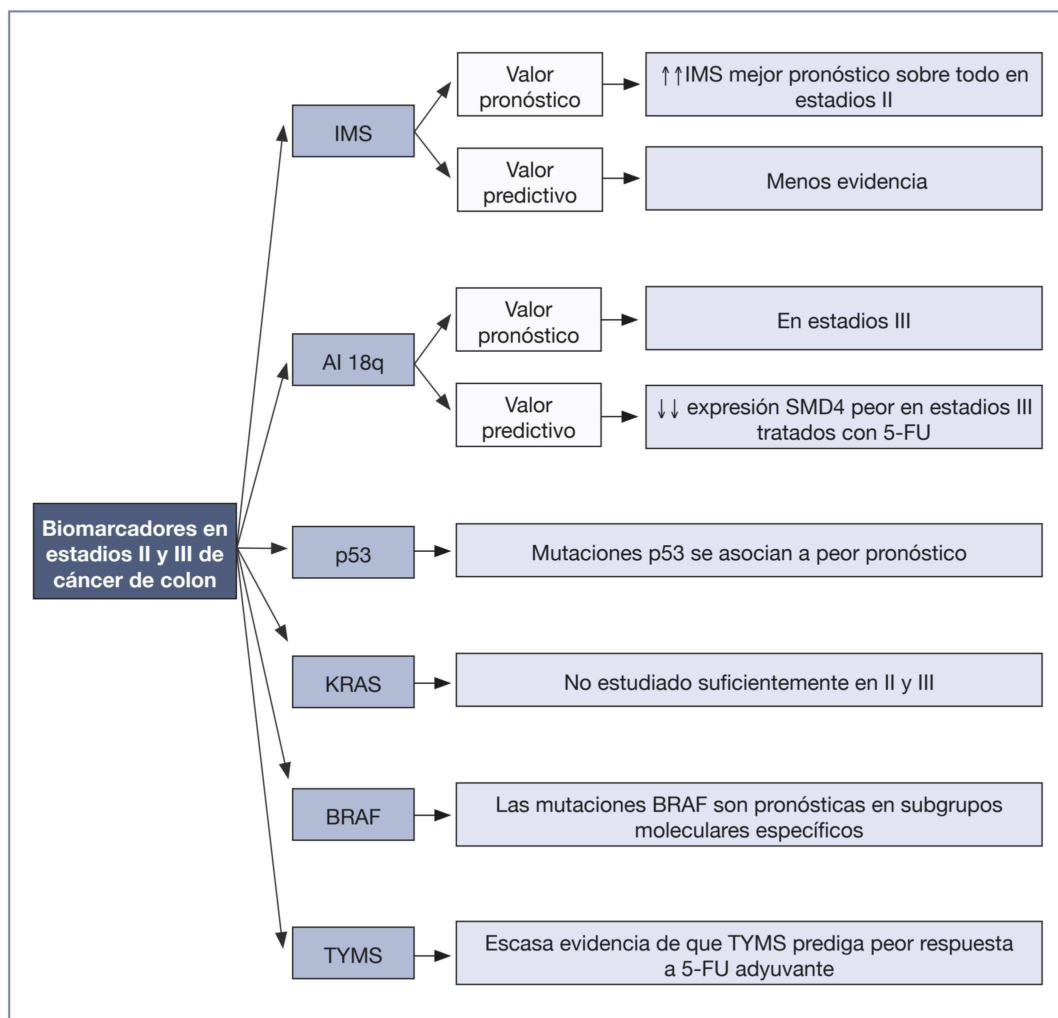


Figura 22-1. Algoritmo de biomarcadores en estadios II y III de cáncer de colon.

la mayor parte de los tumores de colon y se caracteriza por aneuploidía, reorganizaciones cromosómicas múltiples y heterogeneidad clonal. Sin embargo, un 15% de los tumores colorrectales se desarrollan a través de una vía diferente donde existe un sistema defectuoso de reparación de la replicación errónea del ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta vía se caracteriza por la inestabilidad de las secuencias repetitivas (por ejemplo microsatélites de ADN) y por tanto se conoce como vía de inestabilidad de microsatélites. Los tumores que se desarrollan a partir de los genes de reparación de falsos emparejamientos hMLH1 y hMSH2 defectuosos también pueden adquirir mutaciones somáticas codificadas en otros genes (TGFβIIR, IGFR2, BRAF y PTEN).

Fenotipos de inestabilidad genómica como biomarcadores

Inestabilidad de microsatélites

La IMS se puede determinar mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR: *polymerase chain reaction*) o mediante la determinación inmunohistoquímica de la pérdida de expresión de proteínas *mismatch repair machinery* (MMR). Mediante estas técnicas ha quedado establecido que la IMS aparece en el 22% de los estadios II, el 12% de los estadios III y el 2% de los estadios IV; algunos estudios han demostrado que IMS es un marcador pronóstico en el escenario adyuvante (niveles altos de IMS implican supervivencias más prolongadas). Un metaanálisis

corroboró estos hallazgos: los pacientes con tumores con alta expresión de IMS tenían mejor pronóstico. Asimismo, el estudio PETACC-3 comunicó que el papel pronóstico del estatus IMS era más relevante en los estadios II que en los estadios III. Por otra parte, en un análisis multifactorial en pacientes con cáncer de colon en estadios II del estudio QUASAR y del propio PETTAC-3 se demostró que el déficit de proteínas MMR era un marcador pronóstico de recidiva independiente.

Sin embargo, el valor predictivo de la respuesta al tratamiento adyuvante con *5-FU* de IMS está menos establecido. Un estudio sugirió que la alta expresión de IMS sí predice la respuesta a este fármaco en los estadios III, pero la mayoría de los estudios concluyeron que estos pacientes no se beneficiaban más respecto a la población con estabilidad de microsatélites. No obstante, algunos autores recomiendan analizar el estatus de déficit de expresión de proteínas reparadoras (MMR) para recomendar el tratamiento adyuvante en los estadios II.

Por otra parte, el estudio CALGB 89803 demostró una mayor supervivencia libre de progresión a los 5 años de los estadios III con alta expresión IMS / déficit de expresión de proteínas MMR, tratados con *irinotecan y 5-FU,* respecto a los pacientes con tumores sin estas alteraciones; este hecho, no se observó en los pacientes que recibieron *5-FU y LV* (leucovorina) solo, sugiriendo que el estatus de IMS pudiera ser un factor predictivo de la eficacia de *irinotecan* en los estadios III. En contraposición, esto no se confirmó en el estudio PETACC-3.

En conclusión, la IMS es un marcador pronóstico suficientemente validado en el escenario adyuvante del cáncer colorrectal. Algunos autores recomiendan implementarlo en la práctica clínica, de tal forma que los pacientes con tumores en estadio II y alta expresión de IMS, por su pronóstico favorable, no deberían recibir quimioterapia adyuvante. Sin embargo, su papel como factor predictivo de eficacia al tratamiento adyuvante necesita una mayor validación.

Desequilibrio alélico del brazo largo del cromosoma 18

El valor pronóstico del desequilibrio alélico del cromosoma 18q (AI Cr18q) en los estadios II y III del cáncer de colon permanece controvertido. El grupo PETACC concluyó que el estatus de AI Cr18q sólo tiene significación pronóstica en los estadios III. En estadios II carece de valor, que es donde precisamente se necesita identificar factores pronósticos que nos ayuden a recomendar el tratamiento adyuvante o la observación. Esta conclusión no es tan nítida en el análisis multifactorial, porque estos marcadores no actúan independientemente, sino que se asocian con otros (p. ej. IMS).

La complejidad de utilizar la pérdida alélica del cromosoma 18q es desconocer cuál es el gen específico que se pierde en el proceso de desequilibrio alélico (SMAD7, SMAD4, DCC y SMAD2); los estudios realizados se han centrado en cuantificar SMAD4. En este sentido, se ha comunicado que la expresión baja de SMAD4 se asocia a un pronóstico desfavorable en los pacientes con cáncer de colon estadios III tratados con *5-fluorouracilo* adyuvante.

La pérdida alélica del cromosoma 18q es un factor pronóstico subrogado de la inestabilidad cromosómica de algunos tumores de colon. Un metaanálisis con más de 10.000 pacientes con cáncer colorrectal concluyó que la inestabilidad cromosómica (incluyendo alteraciones del cromosoma 18) es un factor de mal pronóstico y que, junto a la IMS, debería incorporarse como marcador pronóstico en los ensayos de adyuvancia futuros.

Otros genes candidatos potenciales a biomarcadores

Se han identificado otros genes como biomarcadores potenciales en el cáncer de colon estadios II y III.

Gen supresor p53

El gen supresor p53 se localiza en el cromosoma 17 y es el gen más frecuentemente inactivado en las neoplasias malignas. La proteína p53 es el *guardián del genoma,* es decir, reconoce el ADN dañado, bloquea la progresión del ciclo celular para permitir la reparación del ADN y además puede desencadenar la apoptosis. La pérdida de la función de p53 es crucial en la carcinogénesis. Las alteraciones en el gen p53 son frecuentes en el cáncer de colon y se relacionan directamente con el fenotipo de inestabilidad cromosómica e inversamente con el fenotipo IMS.

Se han estudiado con profundidad las alteraciones de p53 como factor pronóstico y predictivo en el escenario adyuvante, con resultados contradictorios. Esto se explica por los diferentes métodos a la hora de determinar las mutaciones de este gen. Mientras que conocemos que la determinación inmunohistoquímica de p53 no refleja su estado mutacional, las mutaciones de p53 determinadas por secuenciación, sí se asocian con un pronóstico más desfavorable en el cáncer colorrectal.

KRAS

El protoncogén KRAS codifica una proteína implicada en facilitar la transducción de la señal extracelular hacia la región intracelular. Las mutaciones de KRAS, que permiten la activación continua de la señalización RAS/RAF, son muy frecuentes (40%) y precoces en cáncer.

A diferencia de la enfermedad metástasica, el estado KRAS como factor predictivo y pronóstico en adyuvancia no está completamente dilucidado. Un metaanálisis concluyó que las mutaciones KRAS tenían papel pronóstico en los estadios III, sin embargo, los estudios CALGB 89803 y PETACC-3 no confirmaron este resultado.

Por otro lado, en la mayoría de los estudios no se ha encontrado relación entre la respuesta a la quimioterapia adyuvante y las mutaciones de KRAS. Los estudios actuales se centran en el papel de KRAS como factor predictivo de respuesta al tratamiento adyuvante con anticuerpos antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR: *anti-epidermal growth factor receptor*).

BRAF

El gen BRAF codifica una proteína que actúa como efector de la señalización KRAS. Las mutaciones en BRAF juegan un papel importante en la carcinogénesis colorrectal; la más importante es la mutación V600E. Las mutaciones en BRAF y KRAS son excluyentes y ocurren más frecuentemente en los tumores con IMS.

En la enfermedad metastásica los tumores con mutaciones en BRAF tienen peor pronóstico y menor quimiosensibilidad. Este hecho se está investigando también en los estadios II y III. En el estudio PETTAC-3, las mutaciones de BRAF no se asociaron con la supervivencia libre de progresión pero sí con la supervivencia global, particularmente en subtipos moleculares específicos: tumores con baja estabilidad de microsatélites o con estabilidad de microsatélites.

En resumen, en el escenario adyuvante las mutaciones BRAF parecen ser un marcador pronóstico en determinados subgrupos moleculares, quedando pendiente definir su papel predictivo.

TYMS

El gen timidilato sintetasa (TYMS: *thymidylate synthetase*) codifica un enzima clave en la síntesis de pirimidinas, que es un componente fundamental en la síntesis de ADN. El 5-*fluorouracilo* es un análogo de pirimidinas que inhibe la actividad de la proteína TYMS. Mientras que los estudios preclínicos indican que la expresión de TYMS determina la sensibilidad a *5-FU*, el papel de este marcador como factor pronóstico o predictivo en adyuvancia es controvertido. Algunos estudios correlacionan los niveles tumorales de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de TYMS con una peor respuesta a esquemas basados en *5-FU*. No obstante, estos datos son preliminares y se debe proseguir en su investigación.

Resumiendo el panorama actual de los biomarcadores en adyuvancia de cáncer colorrectal

Al margen de los criterios clásicos, en los últimos años se han descrito algunos biomarcadores que pretenden determinar el riesgo de recaída de los pacientes con cáncer de colon en estadios II y III. En el momento actual un ensayo clínico (E52029) trata de validar el papel predictivo de IMS y la pérdida alélica del cromosoma 18q en los estadios II de cáncer de colon; en función de estos dos parámetros, se estima el riesgo de recidiva; los pacientes con riesgo bajo se asignan a observación mientras que los de riesgo alto reciben quimioterapia adyuvante con FOLFOX y *bevacizumab*. Con la excepción de estos parámetros, el resto de biomarcadores se encuentran aún muy lejos de ser implementados en la práctica diaria, porque su valor pronóstico y predictivo se basa en estudios retrospectivos, heterogéneos y con bajo poder estadístico. En cualquier caso, se necesitan con urgencia estudios bien diseñados para validar y trasladar a la clínica estos marcadores. Mientras tanto, hay guías preliminares que pueden orientar al respecto.

Futuro inmediato de los biomarcadores en adyuvancia de cáncer colorrectal

Gracias a la tecnología actual que analiza rápida y efectivamente el genoma, se ha conseguido integrar determinados perfiles moleculares y genómicos en el diseño de ensayos clínicos con el objeto de identificar biomarcadores en adyuvancia del cáncer de colon.

Se han desarrollado varias plataformas que detectan alteraciones del genoma de los tumores y buscan perfiles pronósticos y predictivos de la respuesta a la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon. Esta tecnología ha permitido definir con más precisión la base molecular del desequilibrio alélico y conocer el espectro exacto de las mutaciones. Una vez identificados los genes clave, podemos determinar su expresión en las muestras parafinadas de una serie conocida de pacientes y, de esta forma, validar retrospectivamente el papel pronóstico y predictivo de éstos.

La búsqueda de genes clave se realiza correlacionando las alteraciones de genes funcionales (por ejemplo, genes implicados en el ciclo celular o en el metabolismo de un fármaco) con grupos de pacientes clasificados por criterios clínicos (por ejemplo respondedores frente a no respondedores). Con esta hipótesis de trabajo, el ensayo PETACC-3 podría identificar genes asociados con la respuesta a *irinotecan*. El grupo de Yu sugirió que un patrón de expresión de 24 genes implicados en la ruta de *irinotecan* predice la eficacia de la quimioterapia adyuvante basada en *irinotecan* en cáncer de colon estadio III.

Perfiles de expresión genómica

Teniendo en cuenta que en un mismo estadio de cáncer de colon puede haber diferentes genotipos se buscan perfiles de expresión que permitan identificar los subgrupos de riesgo, tal como se han desarrollado en otros tumores.

Hay estudios preliminares que han permitido identificar una firma genómica que predice el pronóstico en estadios II con una exactitud del 78%. En cualquier caso, estos resultados deben interpretarse cuidadosamente, debiendo validarse en estudios prospectivos como se está realizando actualmente en el cáncer de mama.

Aplicaciones prácticas

La IMS es un marcador pronóstico suficientemente validado en el escenario adyuvante del cáncer colorrectal, aunque su papel como factor predictivo de eficacia necesita una mayor validación. Algunos autores recomiendan implementarlo en la práctica clínica, de tal forma que los pacientes con tumores en estadio II y alta expresión de IMS, por su pronóstico favorable, no deberían recibir quimioterapia adyuvante.

El papel de otros biomarcadores como factores pronósticos o predictivos en este contexto es controvertido. Las mutaciones BRAF parecen ser un marcador pronóstico, sobre todo en determinados subgrupos moleculares lo que invita a investigar su valor predictivo en adyuvancia.

Puntos clave

- El modelo clásico de la oncogénesis de cáncer de colon supone un cúmulo de pasos genéticos clave: la alteración de la señalización WNT, la activación del oncogén KRAS, el desequilibrio alélico en el cromosoma 18, la disminución de expresión SMAD4 y la mutación del gen supresor p53.
- La inestabilidad de microsatélites (IMS) es un marcador pronóstico del cáncer de colon: una alta expresión de IMS implica un mejor pronóstico sobre todo en los estadios II. Su papel como factor predictivo de eficacia al tratamiento adyuvante no está suficientemente establecido.
- La inestabilidad cromosómica (desequilibrio alélico del cromosoma 18q) es un factor de mal pronóstico y que, junto a la IMS, debería incorporarse como marcador pronóstico en los ensayos de adyuvancia futuros.
- El resto de los biomarcadores se encuentran aún muy lejos de ser implementados en la práctica diaria, porque su valor pronóstico y predictivo se basa en estudios retrospectivos, heterogéneos y con bajo poder estadístico.

Lecturas recomendadas

- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), New York: Springer, 2010; p. 143.
- Alazzouzi H, Alhopuro P, Salovaara R et al. SMAD4 as a prognostic marker in colorectal cancer. Clin Cancer Res 2005;11:2606-11.
- Alhopuro P, Alazzouzi H, Sammalkorpi H et al. SMAD4 levels and response to 5-fluorouracil in colorectal cancer. Clin Cancer Res 2005;11:6311-6.
- André T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109-16.
- André T, Quinaux E, Louvet C et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: Final results of GERCOR C96.1. J Clin Oncol 2007;25:3732-8.
- Barrier A, Boelle PY, Roser F et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. J Clin Oncol 2006;24:4685-91.

- Benson AB 3rd. New approaches to assessing and treating early-stage colon and rectal cancers: Cooperative group strategies for assessing optimal approaches in early-stage disease. Clin Cancer Res 2007;13:6913s–20s.
- Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. J Clin Oncol 2009;27:1814-21.
- Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Hall M et al. Presence of 18q loss of heterozygosity (LOH) and disease-free and overall survival in stage II colon cancer: CALGB Protocol 9581 [abstract 4012]. J Clin Oncol 2009;27(15 suppl):171s.
- Deutsch EW, Ball CA, Berman JJ et al. Minimum information specification for in situ hybridization and immunohistochemistry experiments (MISFISHIE). Nat Biotechnol 2008;26:305-12.
- Fuchs C, Ogino S, Meyerhardt JA et al. KRAS mutation, cancer recurrence, and patient survival in stage III colon cancer: Findings from CALGB 89803 [abstract 4037]. J Clin Oncol 2009;27(15 suppl):177s.
- Jover R, Zapater P, Castells A et al. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. Eur J Cancer 2009;45:365-73.
- Kerr D, Gray R, Quirke P et al. A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study [abstract 4000]. J Clin Oncol 2009;25(15 suppl):169s
- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:2449-60.
- McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). J Natl Cancer Inst 2005;97:1180-4.
- Miquel C, Jacob S, Grandjouan S et al. Frequent alteration of DNA damage signalling and repair pathways in human colorectal cancers with microsatellite instability. Oncogene 2007;26:5919-26.
- Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. Clin Cancer Res 2009;15:7322-29.
- Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. J Clin Oncol 2005;23:609-18.
- Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60–00 trial. J Clin Oncol 2010;28:466-474.
- Roth AD, Tejpar S, Yan P et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60–00 trial [abstract 4002]. J Clin Oncol 2009;27(15 suppl):169s.
- Russo A, Bazan V, Iacopetta B et al. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: Influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. J Clin Oncol 2005;23:7518-28.
- Sabine Tejpar, Monica Bertagnolli, Fred Bosman et al. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. Oncologist 2010;15:390-404.
- Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: Results of CALGB 89803. J Clin Oncol 2007;25:3456-61.
- Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials [abstract 4008]. J Clin Oncol 2008;26:180s
- Sinicrope FA, Sargent DJ. Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers. Curr Opin Oncol 2009;21:369-73.
- Tanaka T, Watanabe T, Kazama Y et al. Chromosome 18q deletion and Smad4 protein inactivation correlate with liver metastasis: A study matched for T- and N- classification. Br J Cancer 2006;95:1562-7.
- Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial) [abstract 4001]. J Clin Oncol 2009;27(15 suppl):169s.
- Thomas RK, Baker AC, Debiasi RM et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. Nat Genet 2007;39:347-51.
- Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol 2009;27:3117-25.
- Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: A meta-analysis. Gut 2008;57:941-50.
- Westra JL, Schaapveld M, Hollema H et al. Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients. J Clin Oncol 2005;23:5635-43.
- Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: Toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. Breast Cancer Res 2008;10:R65.
- Yu J, Shannon WD, Watson MA, McLeod HL. Gene expression profiling of the irinotecan pathway in colorectal cancer. Clin Cancer Res 2005;11:2053-62.

23

Anticuerpos monoclonales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon

C. Perezagua Marín y D. Malon Giménez

DEFINICIONES

- **Bevacizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*).
- **Cetuximab:** anticuerpo monoclonal quimérico, murino y humano, contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: *epidermal growth factor receptor*)

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de colon se ha ido incrementado a lo largo de los últimos años, sin embargo, ha disminuido la tasa de mortalidad por esta patología, debido fundamentalmente a las mejoras en las técnicas diagnósticas y a las mejoras en los tratamientos.

El objetivo del tratamiento adyuvante del cáncer de colon es erradicar las posibles micrometástasis. Se ha demostrado mediante múltiples estudios cómo este objetivo se ha cumplido incrementando las tasas de curación.

Bevacizumab y cetuximab son anticuerpos monoclonales que se han demostrado eficaces para el tratamiento del cáncer de colon metastásico pero, hasta la fecha con los datos existentes, no parece que aporten beneficio alguno cuando se administran en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon junto a la quimioterapia estándar.

DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

Bevacizumab

El control de la angiogénesis cumple un papel fundamental en el crecimiento tumoral. Se sabe que la administración de bevacizumab a regímenes de quimioterapia que contengan oxaliplatino, irinotecan, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV), incrementa la tasa de respuestas de los pacientes que presentan cáncer de colon metastásico.

El estudio NSABP C-08 tenía como objetivo principal demostrar el aumento de la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con bevacizumab. Se han incluido 2.672 pacientes con cáncer de colon estadios II y III, para recibir tratamiento quimioterápico con FOLFOX (oxaliplatino, ácido folínico y 5-fluorouracilo) con o sin bevacizumab durante 6 meses y después en monoterapia durante otros seis meses. Los resultados, recientemente publicados, no encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión por la adición de bevacizumab a la quimioterapia clásica (HR: 0,89; 95% CI, 0,76 a 1,04; p = 0,15). Por otro lado el porcentaje de pacientes libres de progresión a los 3 años fue similar en los grupos experimental y control.

Cetuximab

Sólo los pacientes con cáncer de colon metastásico y KRAS nativo se benefician de la administración de cetuximab.

El uso de cetuximab en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon se estudió en el ensayo NO147, donde a los pacientes con cáncer de colon estadio III y KRAS nativo se les administró FOLFOX con o sin cetuximab. El estudio se cerró de forma prematura

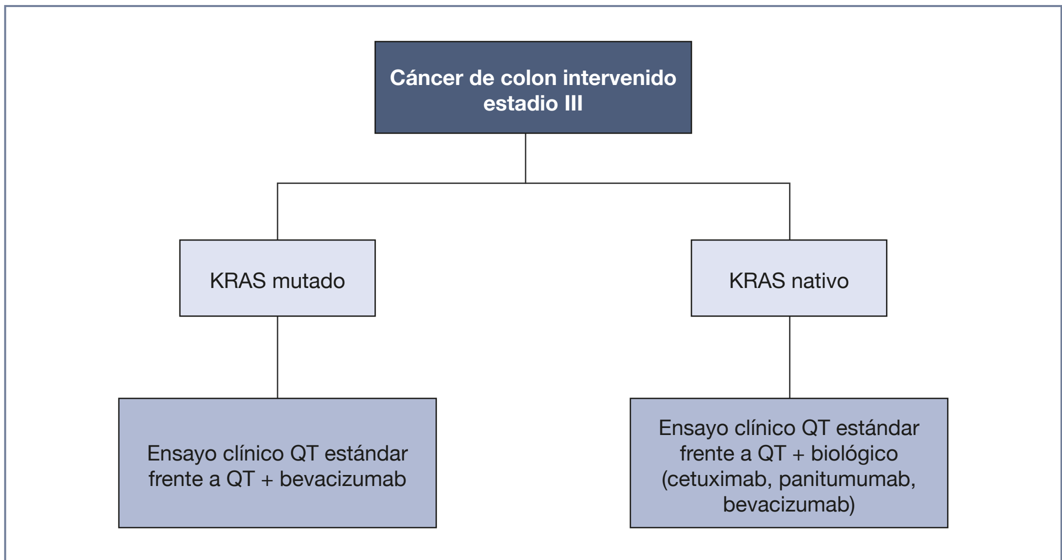


Figura 23-1. Manejo de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

QT: quimioterapia.

al no objetivarse beneficio en la rama de tratamiento con cetuximab. Análisis posteriores han comprobado que la adición de este anticuerpo monoclonal no resulta beneficiosa en pacientes con KRAS nativo y parece incluso ir en detrimento en los pacientes con KRAS mutado (Fig. 23-1).

Aplicaciones prácticas

Con los datos publicados hasta la fecha no se ha demostrado que el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon mejore la supervivencia.

Puntos clave

- Los anticuerpos monoclonales bevacizumab y cetuximab han demostrado beneficio en el tratamiento del cáncer de colon metastásico pero actualmente no puede recomendarse su uso en el ámbito de la adyuvancia.

Lecturas recomendadas

- Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. 2010 ASCO Annual Meeting. Abstract CRA3507.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. J Clin Oncol 2009;27:3385-90.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol 2011;29:11-6.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Thibodeau SN et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. 2010 ASCO Annual Meeting. Abstract 3508.
- Wolmark, N, Yothers, G, O'Connell, MJ et al. A phase IIi trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08 (abstract #4). J Clin Oncol 2009;27:793s.

24 Integración de tratamientos para aumentar la resecabilidad de metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal: quimioterapia intravenosa e intraarterial

C. Grávalos Castro, I. García Escobar y B. Homet Moreno

Definiciones

- **Resecabilidad:** término que hace referencia a la capacidad de extirpar quirúrgicamente una lesión. En el caso de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal no existe una definición clara que sea considerada estándar por todos los cirujanos. Sin embargo, las metástasis hepáticas se consideran irresecables si existe enfermedad extrahepática irresecable, si la afectación hepática es mayor del 70% (6 segmentos), si existe insuficiencia hepática o si el estado de salud del paciente es inadecuado para la cirugía. Otra serie de criterios se comentan a lo largo del capítulo.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** consiste en la administración de regímenes de combinación de citostáticos convencionales, asociados o no a anticuerpos monoclonales, de forma previa a la intervención quirúrgica con la intención de reducir el tamaño de las metástasis y transformar en resecables las lesiones que inicialmente no lo eran.
- **Quimioterapia intraarterial hepática:** es una técnica que consiste en la administración de fármacos antineoplásicos a través de la arteria hepática, que previamente ha tenido que ser canalizada, para conseguir una mayor concentración del agente antitumoral a nivel del hígado y una menor toxicidad sistémica.

Introducccción

En este capítulo se comentan las definiciones de resecabilidad e irresecabilidad de las metástasis hepáticas y se discute cuál es el momento mejor para la extirpación del tumor primario en caso de metástasis sincrónicas.

También se explican los beneficios teóricos de la quimioterapia neoadyuvante, se revisan los datos de actividad de los diferentes fármacos y esquemas terapéuticos y los resultados de los principales estudios realizados en esta indicación.

Además, se comentan los pros y contras de la quimioterapia intraarterial hepática y se describen otras dos técnicas, la quimioembolización hepática y la perfusión hepática aislada.

Por último, se revisa cuál debe ser la duración óptima de la quimioterapia neoadyuvante y las toxicidades descritas.

Descripción del algoritmo

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) se encuentra localizado en el 75 al 80% de los casos en el momento del diagnóstico, mientras que en el 20 al 25% restante existen metástasis a distancia (metástasis sincrónicas). Además, 25-35% de los pacientes con tumores resecados desarrollarán metástasis (metástasis metacrónicas) a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por lo tanto, de forma global un 50% de los pacientes diagnosticados de CCR tendrán metástasis a distancia en algún momento.

El hígado es la localización mas frecuente de metástasis, siendo el único órgano afectado en el 40 al 50% de los casos. La historia natural de las metástasis hepáticas es muy variable en función de las características del paciente, de los factores biológicos del

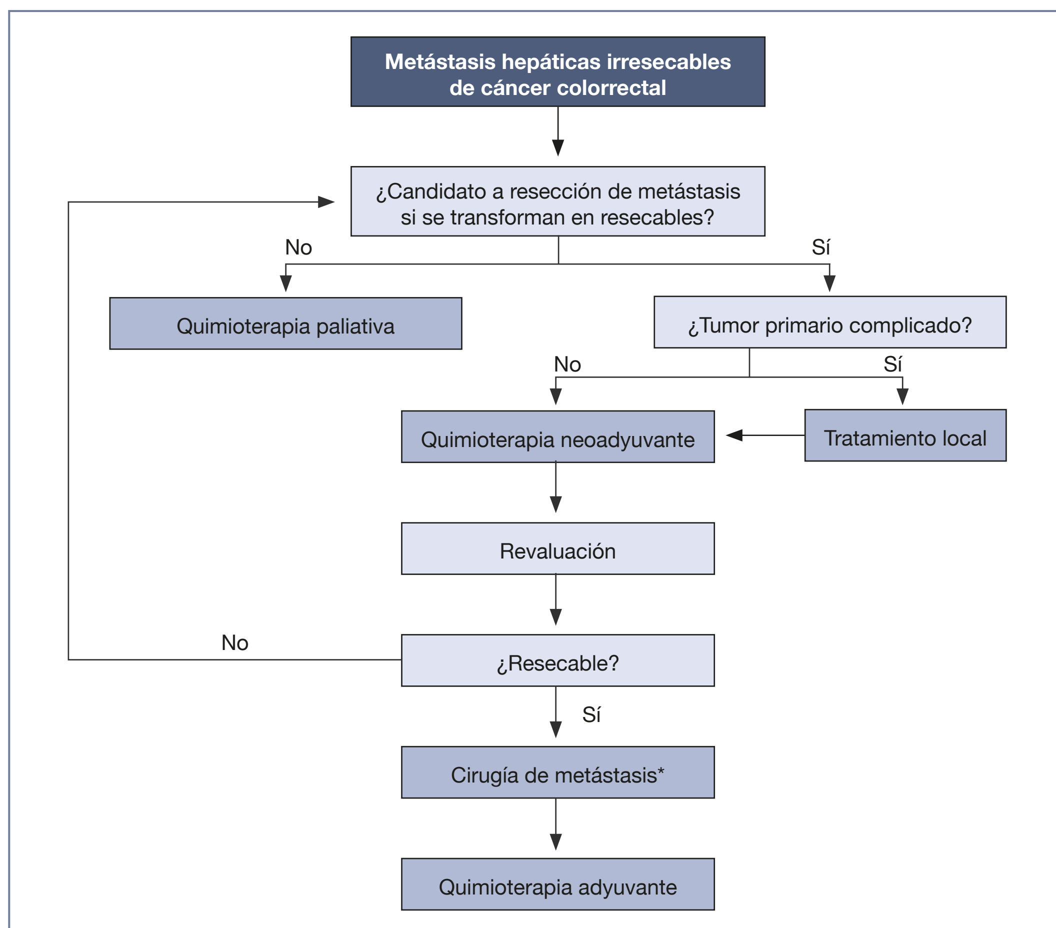


Figura 24-1. Algoritmo terapéutico de las metástasis irresecables de cáncer colorrectal.

*Integrar tratamiento del tumor primario si no se ha resecado previamente.

tumor primario y de los tratamientos administrados. Se sabe que la mediana de la supervivencia global de los pacientes sin ningún tratamiento es de 6-12 meses y que los pacientes no sometidos a resección de metástasis tienen una supervivencia global a los 5 años muy baja, inferior al 8%. Sin embargo, las tasas de supervivencia global a los 5 años con cirugía radical de las metástasis son del 40% en general y superiores al 50% en casos seleccionados.

En una revisión reciente del *European Colorectal Metastases Treatment Group* se estima que la probabilidad de resección inicial de metástasis hepáticas es del 15% y que un 10-30% adicional se transformarán en resecables después de la quimioterapia neoadyuvante. En consecuencia, se ha propuesto una clasificación de metástasis hepáticas resecables (M1a), metástasis hepáticas potencialmente resecables (M1b) y metástasis hepáticas con poca o nula probabilidad de resección quirúrgica (M1c).

El tratamiento inicial de las metástasis hepáticas irresecables es la quimioterapia en la mayoría de los casos. Según la vía de administración, la quimioterapia se clasifica en quimioterapia sistémica (intravenosa, vía oral) o quimioterapia intraarterial hepática.

Definición de irresecabilidad

La definición de enfermedad resecable varía entre los cirujanos. De forma general, los pacientes sin enfermedad extrahepática que tienen una buena función hepática y buen estado general pueden ser elegibles para la resección hepática. Las contraindicaciones clásicas como más de 4 metástasis, enfermedad extrahepática y margen de resección < 1 cm,

ya no se consideran como tales. En cambio, se consideran contraindicaciones absolutas la enfermedad extrahepática irresecable, la afectación hepática mayor del 70% (6 segmentos), la insuficiencia hepática y un estado de salud inadecuado para la cirugía.

En una conferencia de consenso internacional se propuso como definición de resecabilidad la capacidad de obtener una resección completa (márgenes negativos), preservar dos segmentos hepáticos contiguos con adecuada vascularización de entrada y de salida, y un remanente hepático futuro suficiente (> 20%), que debe ser del 30% si se ha administrado quimioterapia neoadyuvante y del 40% si existe cirrosis. Sin embargo, el mismo panel de expertos coincidía en afirmar que no existe una definición perfecta de resecabilidad porque los patrones de presentación de la enfermedad son muy diversos y en aceptar que siempre que sea posible es mejor resecar una metástasis que dejarla en el hígado, de manera que las resecciones R1 podrían ser una estrategia clínica aceptable.

Para decidir si las metástasis son resecables o no se requiere un estudio de extensión adecuado con pruebas de imagen radiológicas (tomografía computarizada trifásica o resonancia magnética) y funcionales (tomografía de emisión de positrones), y la evaluación del caso por un equipo experto multidisciplinar que incluya al menos a un cirujano especializado en cirugía hepática, un radiólogo y un oncólogo médico (Fig. 24-1).

Tratamiento del tumor primario sincrónico

Cuando existen metástasis hepáticas irresecables sincrónicas no es necesario resecar el tumor primario de entrada, salvo que existan complicaciones locales que obliguen a su extirpación (obstrucción, sangrado no controlado, etc.). Si las metástasis hepáticas se transforman en resecables, la secuencia quirúrgica se decidirá en cada caso en particular. Esta secuencia puede ser: 1) resección del tumor primario y de las metástasis en un mismo tiempo; 2) resección del tumor primario y, en un segundo tiempo, cirugía de las metástasis o 3) cirugía de las metástasis hepáticas y, en un segundo tiempo, resección del tumor primario.

Quimioterapia neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante del CCR metastásico tiene las siguientes ventajas potenciales: 1) transformar en resecables las metástasis que inicialmente no lo son; 2) aumentar el porcentaje de resecciones radicales; 3) facilitar hepatectomías más limitadas en pacientes con metástasis hepáticas resecables de entrada, con el fin de reducir la morbilidad quirúrgica y mejorar la recuperación postoperatoria; 4) tratar las micrometástasis y 5) comprobar *in vivo* la quimiosensibilidad, lo que puede ser de utilidad en la elección del mejor régimen de quimioterapia postoperatoria.

La mayoría de los datos actualmente disponibles en la literatura médica provienen de análisis retrospectivos o de estudios aleatorizados fase III en enfermedad metastásica en los que se observó que algunos pacientes tratados inicialmente con intención paliativa se volvían candidatos a la resección radical de las metástasis hepáticas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las amplias diferencias en las tasas de resección hepática que se reportan en los diferentes estudios reflejan en gran medida las diferencias en los criterios de resecabilidad/irresecabilidad existentes entre distintos cirujanos y distintos hospitales y la ausencia de una definición clara.

Quimioterapia sistémica

La combinación de la quimioterapia sistémica y la cirugía se considera actualmente la estrategia más adecuada para aumentar la tasa de resecabilidad y la supervivencia de los pacientes que tienen metástasis hepáticas de CCR inicialmente no resecables.

Dobletes de quimioterapia

Los esquemas de quimioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV) asociados a oxaliplatino (FOLFOX) o a irinotecan (FOLFIRI) facilitan la resección en 9%-40% de las metástasis irresecables de inicio, y la información procedente de los ensayos clínicos aleatorizados sugiere que la adición de un anticuerpo monoclonal o de un tercer citostático (tripletes) puede aumentar la eficacia.

Dobletes + anticuerpos monoclonales antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico

El estudio fase III CRYSTAL comparó FOLFIRI + cetuximab frente a FOLFIRI en 1.217 pacientes con CCR avanzado que expresaban el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: *epidermal growth factor receptor*). Los resultados globales demostraron que la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas eran significativamente mejores para el grupo de FOLFIRI + cetuximab que para FOLFIRI. Sin embargo, al analizar los resultados por estado de KRAS se confirmó que este beneficio se limitaba sólo a los pacientes con KRAS no mutado. En este estudio se pudo hacer cirugía radical de las metástasis en el 9% y el 2,5% del total de pacientes

(p = 0,003) y en los pacientes con solo metástasis hepáticas no quedaba enfermedad residual en el 10% y el 4,5% del grupo de FOLFIRI + cetuximab y FOLFIRI, respectivamente. La supervivencia global también fue superior para el grupo tratado con el anticuerpo monoclonal.

En el estudio fase II OPUS, los pacientes fueron aleatorizados a FOLFOX4 + cetuximab (n = 169) o a FOLFOX4 solo (n = 168). La tasa de respuestas fue mayor para el grupo de cetuximab (46% frente a 36%). En los pacientes con tumores KRAS nativo, la adición del cetuximab al FOLFOX4 se asoció con un incremento clínicamente significativo de la tasa de respuestas (61% frente a 37%, HR: 2,54, p = 0,011) y un menor riesgo de progresión (HR: 0,57, p = 0,016) comparado con FOLFOX4 solo. La asociación de cetuximab al FOLFOX4 produjo que se doblara la tasa de resección R0 (resección completa del tumor), que pasó del 2,4% con FOLFOX4 solo al 4,7% con FOLFOX + cetuximab. El Grupo Español de Tumores Digestivos (TTD) ha realizado un estudio fase II aleatorizado de FOLFOX + cetuximab frente a FOLFOX en pacientes con metástasis hepáticas exclusivamente cuyos resultados están pendientes de publicar.

En las metástasis hepáticas no resecables (definidas como técnicamente no resecables o ≥ 5 metástasis), el estudio fase II CELIM aleatorizó a los pacientes a recibir cetuximab + FOLFOX6 (n = 56) o cetuximab + FOLFIRI (n = 55) como tratamiento neoadyuvante. Las tasas de respuestas confirmadas fueron muy elevadas (68% en el grupo de FOLFOX + cetuximab y 57% en el grupo de FOLFIRI + cetuximab; p = 0,23). Se consiguió resección R0 en el 38% de los pacientes tratados con FOLFOX + cetuximab y en el 30% de los tratados con FOLFIRI + cetuximab. Al analizar retrospectivamente la eficacia según el estado de KRAS, se obtuvo un 70% de respuestas en los 67 pacientes con tumores KRAS nativo frente al 41% de los 27 pacientes con tumores KRAS mutado (HR: 3,42; IC95%: 1,35-8,66; p = 0.008). Las tasas de resecabilidad se incrementaron del 32% en el momento basal al 60% tras la quimioterapia + cetuximab (p < 0,0001). Los autores concluyen que la quimioterapia con cetuximab consigue tasas de respuesta elevadas en comparación con los controles históricos y produce un incremento significativo en la resecabilidad de las metástasis.

Los datos de la actividad del panitumumab con FOLFOX o FOLFIRI también son prometedores en pacientes con cáncer colorrectal avanzado KRAS nativo y su eficacia en resecablidad de metástasis hepáticas está analizándose.

Dobletes + anticuerpos monoclonales antifactor de crecimiento endotelial vascular

La eficacia de las combinaciones de quimioterapia asociadas al bevacizumab (antifactor de crecimiento endotelial vascular o anti-VEGF [*anti-vascular endothelial growth factor*]) en cuanto a la tasa de resección de metástasis hepáticas se ha investigado en varios estudios. En ellos se recomendaba realizar la cirugía a las 6-8 semanas de suspender el bevacizumab y no se observó un aumento clínicamente relevante en las complicaciones de la herida o de hemorragias cuando se comparó con controles históricos o con la rama control.

El estudio *Bevacizumab Expanded Access Trial* (BEAT) evaluó la seguridad del bevacizumab en una amplia población de pacientes en los que se emplearon diversos regímenes de quimioterapia (FOLFOX, CAPOX [capecitabina + oxaliplatino], FOLFIRI). El diseño del estudio indicaba que el bevacizumab debía pararse al menos 6-8 semanas antes de la metastasectomía y si se reintroducía el bevacizumab ésto debía hacerse después de los 28 días de la intervención. Se incluyeron en total 1.927 pacientes, y de ellos 60 fueron sometidos a resección hepática. Los esquemas administrados fueron FOLFOX + bevacizumab (n = 24), CAPOX + bevacizumab (n = 16) y FOLFIRI + bevacizumab (n = 15). La mediana del tiempo desde la última dosis de bevacizumab y la intervención fue de 56 días y no se reportaron problemas de retraso de cicatrización de la herida quirúrgica ni de sangrado.

En el estudio fase III NO16966, los pacientes fueron aleatorizados a CAPOX frente a FOLFOX4 y en una segunda aleatorización a bevacizumab o placebo. El objetivo principal se cumplió, ya que el bevacizumab tuvo un efecto significativo en la supervivencia libre de progresión (9,4 frente a 8,0 meses, p = 0,0023). Cuarenta y cuatro (6,3%) de los 699 pacientes que recibieron bevacizumab fueron sometidos a resección R0 frente a 34 (4,9%) de los 701 que recibieron placebo (p = ns). La supervivencia global fue de 21,3 meses en el grupo de bevacizumab y 19,9 meses en el placebo (HR: 0,89; IC95% 0,76-1,03, p = 0,077), siendo la tasa de respuestas similar en las dos ramas.

En un estudio fase II diseñado para determinar la factibilidad, la tasa de complicaciones perioperatorias y el impacto potencial en la regeneración hepática de CAPOX + bevacizumab en pacientes con metástasis hepáticas potencialmente curables, Gunderberg et al. trataron a 56 pacientes. Se observó respuesta en 41 (73%) pacientes y 52 pacientes fueron sometidos a resección hepática sin observarse sangrado intraoperatorio ni complicaciones de la

herida quirúrgica. No hubo mortalidad postoperatoria y la morbilidad fue del 20%. Este estudio demuestra que en pacientes que reciben bevacizumab más de 5 semanas antes de la intervención no se incrementa el riesgo de complicaciones de cicatrización ni de sangrado cuando se compara con datos históricos de quimioterapia sola.

Mas recientemente, Bouganim et al. realizaron un análisis retrospectivo de 60 pacientes con quimioterapia preoperatoria que contenía bevacizumab. La tasa de respuestas fue del 80%, la supervivencia libre de progresión fue de 14 meses (15 meses en el grupo de oxaliplatino y 13 en el grupo de irinotecan) y la supervivencia global a 12, 24, 36 y 48 meses fue del 100%, 86%, 74% y 66%, respectivamente. No se observaron perforaciones ni muertes súbitas.

Tripletes de quimioterapia

En un estudio fase III del *Gruppo Oncologico Nord Ovest*, Falcone et al. compararon FOLFIRI frente al triplete de FOLFOXIRI (*folinate* [ácido folínico] + fluorouracilo + oxaliplatino + irinotecan) en 244 pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la tasa de respuestas a favor del triplete (66% frente a 41%, $p < 0,0001$) y la tasa de resecciones R0 en pacientes con sólo metástasis hepáticas fue del 36% frente al 12%, $p = 0,017$, a favor del triplete. En un estudio fase II del TTD, el triplete con 5-FU con el esquema de administración del TTD, oxaliplatino e irinotecan, consiguió resultados muy similares, con un 69% de respuestas objetivas y una tasa de resecabilidad en pacientes con sólo metástasis hepáticas del 40%.

Selección del esquema de quimioterapia

La evidencia sugiere que ningún régimen de quimioterapia es preferible a otro en combinación con anticuerpos monoclonales. Cetuximab, en pacientes con tumores KRAS nativo, parece igual de eficaz en combinación con esquemas de oxaliplatino o de irinotecan y la evidencia para el bevacizumab es similar. Se espera que el estudio fase III CALGB 80405 en el que los pacientes son aleatorizados a FOLFOX o FOLFIRI con cetuximab o bevacizumab conteste a esta pregunta.

El cetuximab y el bevacizumab también se están investigando en combinación con el triplete FOLFOXIRI. Garufi et al. estudiaron la combinación de cetuximab, irinotecan, oxaliplatino, 5-FU y leucovorina seguido tras la resección quirúrgica en 45 pacientes con metástasis hepáticas irresecables de CCR, reportando un 63% de tasa de resección.

En otro estudio fase II italiano, el régimen FOLFOXIRI con bevacizumab consiguió una tasa de respuestas del 75% y de control de la enfermedad del 100%. El bevacizumab se puede administrar de forma segura con FOLFOXIRI sin que se produzcan efectos adversos inesperados y obtiene resultados prometedores en la supervivencia libre de progresión. Otro estudio fase II, el estudio OPAL, está evaluando en Alemania la eficacia y factibilidad de este esquema. Por último, un estudio fase III actualmente en marcha en Italia está comparando FOLFOXIRI + bevacizumab frente a FOLFIRI + bevacizumab.

Quimioterapia intraarterial hepática

En metástasis hepáticas resecables de inicio, se ha demostrado que la quimioterapia intraarterial hepática reduce las recidivas intrahepáticas y puede aumentar la supervivencia libre de recaída, aunque no es una técnica estándar por las dificultades técnicas que entraña y las complicaciones asociadas a esta técnica, que debe realizarse en centros con experiencia.

La justificación de la quimioterapia intraarterial hepática es proporcionar la máxima exposición de las metástasis hepáticas a concentraciones elevadas de fármacos citotóxicos mediante una infusión local. En la mayoría de los estudios aleatorizados se observan tasas más altas de respuesta con quimioterapia intraarterial hepática que con quimioterapia sistémica, pero el impacto de la quimioterapia intraarterial hepática en la supervivencia global no está claro, sobre todo cuando se compara con los esquemas de quimioterapia actuales. En un metaanálisis reciente de siete estudios controlados y aleatorizados en 1.098 pacientes, la supervivencia global mediana fue de 16,0 meses y de 12,6 meses ($p = 0,3$) para la quimioterapia intraarterial hepática y la quimioterapia sistémica, respectivamente, en pacientes con metástasis hepáticas irresecables.

Por lo tanto, el beneficio clínico de quimioterapia intraarterial hepática en el contexto de los regímenes de quimioterapia actuales requiere ser demostrado en ensayos clínicos prospectivos y, en el momento actual, esta modalidad terapéutica debe restringirse a centros con experiencia.

Quimioembolización transarterial hepática

La quimioembolización transarterial hepática es una técnica que se está investigando sobre todo en pacientes quimiorrefractarios. En un estudio de Volg et al., 463 pacientes con metástasis hepáticas irresecables de CCR que no habían respondido previamente a la quimioterapia sistémica fueron tratados

con quimioembolización cada 4 semanas. En total se realizaron 2.441 procedimientos de quimioembolización con una media de 5,3 sesiones por paciente. La quimioterapia transarterial administrada fue mitomicina C sola (n = 243), mitomicina C con gemcitabina (n = 153) o mitomicina C con irinotecan (n = 67), mientras que la embolización se realizó con lipiodol y microesferas de almidón. Se observó respuesta parcial en 68 pacientes (15%) y enfermedad estable en 223 (48%), con una supervivencia al 1 año del 62% y a los dos años del 28%. La supervivencia global mediana desde el diagnóstico de las metástasis hepáticas fue de 38 meses y de 14 meses desde el inicio del tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres protocolos de quimioterapia.

Perfusión hepática aislada

La perfusión hepática aislada es un tratamiento regional en el que se ocluye el aporte sanguíneo de entrada y salida del hígado y se perfunde el hígado con un citostático, lo que permite la máxima difusión del fármaco y minimiza la toxicidad sistémica. En comparación con la quimioterapia intraarterial hepática, la concentración intrahepática de la quimioterapia es superior con perfusión hepática aislada aunque esta técnica tiene el inconveniente de requerir un abordaje quirúrgico. En cuanto a sus aplicaciones clínicas, se ha utilizado como tratamiento de rescate en pacientes con metástasis hepáticas irresecables cuya enfermedad había progresado a quimioterapia, resección o terapia ablativa, consiguiendo regresión tumoral en 60-80% en algunas series seleccionadas.

Otros aspectos del tratamiento neoadyuvante

La duración óptima de la quimioterapia y los efectos secundarios que puede producir son dos aspectos importantes a destacar.

Duración de la quimioterapia

La duración óptima del tratamiento neoadyuvante no se conoce con exactitud, pero la administración de más de 6 ciclos de quimioterapia preoperatoria se asocia con una mayor morbilidad perioperatoria y la administración de > 12 ciclos a una mayor estancia hospitalaria postoperatoria. En general, se recomienda que se administren pocos ciclos de quimioterapia y que la intervención se realice tan pronto como se observe la respuesta y la enfermedad se haya transformado en resecable. Para ello es necesaria una estrecha colaboración entre el oncólogo médico y el cirujano.

Toxicidad de la quimioterapia

La quimioterapia neoadyuvante puede ocasionar daño hepático que, a su vez, puede aumentar el riesgo quirúrgico y reducir la función del parénquima residual tras la intervención. Los efectos adversos más importantes en el hígado son el daño vascular y la esteatohepatitis. Los cambios vasculares incluyen la dilatación sinusoidal con congestión hepática, a veces acompañada de fibrosis perisinusoidal y de oclusión venosa fibrótica. Estos cambios vasculares pueden producir un síndrome de obstrucción sinusoidal y enfermedad veno-oclusiva. La esteatohepatitis suele ser más frecuente en pacientes con un índice de masa corporal alto y pudiera ser que la quimioterapia no cause por sí misma esteatosis, sino que agrave la ya existente. La esteatohepatitis se asocia a una mayor tasa de mortalidad a los 90 días después de la cirugía.

Los esquemas de quimioterapia que contienen oxaliplatino se asocian con más riesgo de daño hepático vascular, mientras que los regímenes con irinotecan incrementan el riesgo de esteatosis y esteatohepatitis.

Existen pocos datos sobre la seguridad de los agentes biológicos en el tratamiento neoadyuvante de las metástasis hepáticas. El cetuximab no aumenta la mortalidad operatoria o el daño hepático cuando se asocia a la quimioterapia convencional y el bevacizumab parece tener un efecto protector en la dilatación sinusoidal inducida por quimioterapia. Sin embargo, se requiere un mayor número de pacientes y un seguimiento a largo plazo para poder confirmar estos datos.

Aplicaciones prácticas

- Los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal deben ser adecuadamente estudiados con pruebas de imagen radiológicas y funcionales para determinar la extensión de la enfermedad y su resecabilidad o irresecabilidad, y ser evaluados por un equipo multidisciplinar que incluya, al menos, un radiólogo, un cirujano y un oncólogo médico.
- El régimen óptimo de tratamiento neoadyuvante no está establecido todavía, aunque la combinación de la quimioterapia con agentes biológicos administrados por vía sistémica parece ser la estrategia más efectiva. Es necesario determinar el estado del gen KRAS antes de administrar los anticuerpos anti-EGFR.

- La quimioterapia intraarterial hepática, la quimioembolización hepática y la perfusión aislada hepática son procedimientos complicados que deben llevarse a cabo en centros experimentados y cuyo valor en el contexto de los esquemas de la quimioterapia sistémica actuales está por definir.
- La duración óptima de la quimioterapia neoadyuvante no está establecida, pero se recomienda que en cuanto la enfermedad se transforme en resecable se remita al paciente al cirujano. Tras la intervención se valorará la indicación de quimioterapia adyuvante.

Puntos clave

- Existe un subgrupo de pacientes con metástasis hepáticas irresecables de inicio que se transforman en resecables con la quimioterapia neoadyuvante, y que pueden llegar a curarse si se consigue hacer una cirugía radical. El enfoque multidisciplinar es clave.

Lecturas recomendadas

- Abad A, Massuti B, Anton A et al. Colorrectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluoruracil. Final results of a phase II study. Acta Oncol 2007;47:286-92.
- Adam R, Aloia T, Levi F et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. J Clin Oncol 2007;25:4593-602.
- Alberts SR, Wagman LD. Chemotherapy for Colorectal Cancer Liver Metastases. Oncologist 2008;13:1063-73.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-71.
- Bouganim N, Kavan P, Eid M, Metrakos P et al. Perioperative chemotherapy with bevacizumab (BV) for liver metastases (LM) in colorectal cancer (CRC): McGill University pilot study. J Clin Oncol 2009;27 (abstr e15027)
- Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1261-8.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluoruracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluoruracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25:1670-6.
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010;11:38-47.
- Garufi C, Torsello A, Tumolo S et al. POCHER (preoperative chemotherapy for hepatic resection) with cetuximab (Cmab) plus CPT-11/5-Fluorouracil (5FU)/leucovorin(FA)/oxaliplatin (L-OHP) (CPT-11-FFL) in unresectable colorectal liver metastases (CLM). J Clin Oncol 2009;27:abstr e15020.
- Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, Capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metatsatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1830-5.
- Masi G, Loupakis F, Salvatore L et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. Lancet Oncol 2010;11:845-52.
- Mocellin S, Pilati P, Lise M et al. Hepatic arterial infusion (HAI) compared to systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2007;25(18 suppl):626s.
- Nasti G, Ottaiano A, Berretta M et al. Pre-operative chemotherapy for colorectal cancer liver metastases: an update of recent clinical trials. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66:2019-18.
- Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. Eur J Cancer 2007;43:2037-45.
- Norlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer?. A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. Eur J Cancer 2007;43:2037-45.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013-9.
- Van Custem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastasic colorectal cancer. N Eng J Med 2009;360:1408-17.
- Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. Radiology 2009;250:281-9.

25

Impacto del tipo de resección (anatómica frente a no anatómica) en los resultados de la cirugía hepática para el tratamiento de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal

J.M. Tellado Rodríguez, A. Colón Rodríguez y P. García Alfonso

Definiciones

- **Resección R0 (aplicado a la cirugía hepática):** resección completa de todos los depósitos tumorales macroscópicos.
- **Segmentos hepáticos:** elementos anatómicos independientes entre sí que pueden extirparse individualmente sin comprometer el funcionamiento del resto del parénquima. Su delimitación dentro de éste viene definida por la arquitectura portal.
- **Resección anatómica:** exéresis de un segmento, sector o lóbulo hepático siguiendo el patrón vascular portal. Los segmentos pueden estar contiguos o no.
- **Resección no anatómica:** exéresis de una lesión metastásica con un margen de parénquima hepático circundante libre de afectación tumoral. Este tipo de resección no sigue la distribución segmentaria hepática.
- **Clasificación del estado físico de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA):** desarrollada para proporcionar una terminología común y facilitar la recopilación de datos estadísticos, fue comunicada originalmente por Saklad en 1941. En 1961, Dripps modificó el sistema, denominándolo sistema de puntuación del estado físico. Estas modificaciones fueron adoptadas por la ASA en 1962 y son el sistema que se utiliza en la actualidad:
  - **Estado físico I.** Sano. Paciente sin afectación orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso patológico para la intervención está localizado y no produce alteración sistémica.
  - **Estado físico II.** Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
  - **Estado físico III.** Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.
  - **Estado físico IV.** Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
  - **Estado físico V.** Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

Introducción

En el tratamiento de las metástasis hepáticas secundarias a cáncer colorrectal la cirugía ocupa un papel central. Las estrategias terapéuticas programadas, dependiendo del tipo de estadio IV, pretenden conseguir una resección oncológica completa. La exéresis de las lesiones puede ser simple o muy compleja, dependiendo de la topografía de las lesiones y de sus relaciones vasculares. Puesto que, además, es preciso mantener una reserva funcional hepática, la cirugía combina diversos tipos de resección y ablación.

A las resecciones anatómicas, en teoría más oncológicas y seguras, se han sumado las resecciones no anatómicas, que aunque son más sencillas y ahorran parénquima, se les ha atribuido un mayor índice de márgenes positivos.

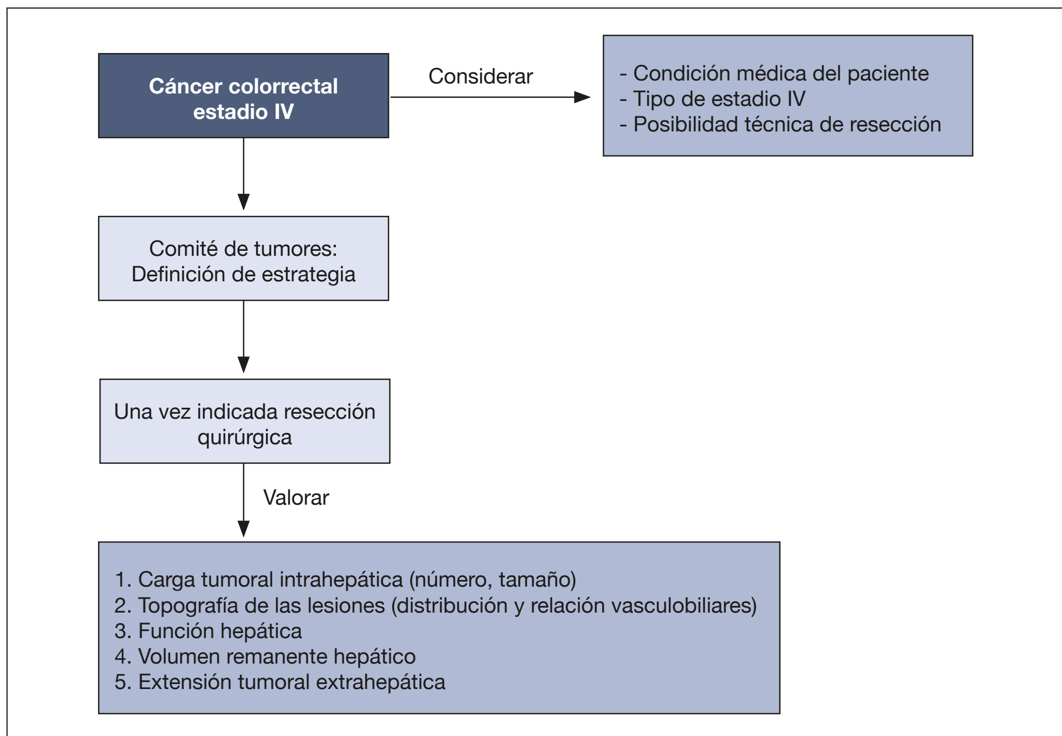


Figura 25-1. Algoritmo de decisión estrategia quirúrgica.

En el siguiente capítulo analizaremos las ventajas e inconvenientes de ambos procedimientos intentando aclarar cuál es la posición que debe ocupar cada una de ellas en el seno del tratamiento quirúrgico.

Descripción del algoritmo

El pronóstico de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal está íntimamente ligado a la posibilidad de la resección oncológica completa sin residuo tumoral, resección R0. Actualmente las estrategias terapéuticas se diseñan en comités de tumores multidisciplinarios que, empleando protocolos multimodales, alcanzan índices de supervivencia e intervalos libres de tumor crecientes, paradigma desconocido en décadas anteriores (Fig. 25-1). La importancia de la cirugía sigue siendo primordial, papel reforzado por una mejora sustancial en la seguridad intraoperatoria que, combinada con nuevos recursos tecnológicos, permite ofertar y diseñar modalidades de tratamiento casi individualizados. Los objetivos y límites de la cirugía hepática, en el seno del tratamiento multimodal, han sido establecidos en la Conferencia Consenso de San Francisco: 1) resección R0 de todos los depósitos tumorales macroscópicos; 2) dejando un volumen hepático remanente > 30% de la masa hepática total; 3) con viabilidad funcional, ya que tiene una vascularización arterioportal, un sistema ductal propio íntegro y el drenaje venoso hepático patente.

Aun así, a pesar de conseguir una resección R0 en la primera cirugía no se impedirá que hasta un 60% de los pacientes presenten recidiva. Estos pacientes serán nuevamente candidatos a la resección y/o la ablación, siempre y cuando pueda lograrse de nuevo una eliminación completa de los depositos tumorales, ya que el pronóstico es el mismo que tras la primera hepatectomía. Por este motivo las rehepatectomías ya consumen 30-35 % de los recursos de los equipos de cirugía hepática especializados.

Son varios los factores que intervienen en la elección de una técnica, ya sea anatómica o no anatómica (Tabla 25-1). El objetivo final es conseguir suficiente *margen oncológico libre de afectación tumoral*, ya que existe relación claramente demostrada entre margen de resección positivo, mayor índice de recurrencia local y peor pronóstico global. Dependiendo de las series, la resección anatómica se utiliza entre el 24% y el 83,3%.

TABLA 25-1. Factores que intervienen en la elección de una técnica anatómica o no anatómica
Carga tumoral intrahepática (número, tamaño)
Topografía de las lesiones (distribución y relación vasculobiliar)
Función hepática (hepatotoxicidad posquimioterapia, cirrosis, esteatosis)
Volumen remanente hepático
Extensión tumoral extrahepática
Riesgo quirúrgico (ASA)

Segmentación hepática. Anatomía y nomenclatura

La anatomía funcional hepática comenzó a describirse a finales del siglo XIX con los trabajos de Cantlie. Muchos autores han contribuido posteriormente a su desarrollo, quedando finalmente institucionalizada por Claude Couinaud en 1957. Esta sistematización es la más utilizada en la actualidad y se basa en la división y distribución en el interior del parénquima hepático de los elementos vasculares portales y biliares.

Según este sistema el hígado queda dividido en *segmentos hepáticos* que son elementos anatómicos independientes entre sí y que pueden extirparse individualmente sin comprometer el funcionamiento del resto del parénquima.

De esta forma el hígado queda dividido en cuatro sectores, ocho segmentos, delimitados por planos virtuales horizontales y verticales que, en superficie, vienen marcados por las venas suprahepáticas y la bifurcación portal.

Resecciones anatómicas

La resección anatómica plantea la exéresis de un segmento, sector o lóbulo hepático siguiendo el patrón vascular portal. Cuando la resección afecta a tres o más segmentos adyacentes se denomina resección mayor, en caso contrario se denomina resección menor, si bien es cierto que algunas resecciones menores (segmento I, VII, VIII) pueden llegar a ser un reto técnico mayor que algunas resecciones anatómicas mayores.

A lo largo del tiempo, franceses y anglosajones desarrollaron varios sistemas de nomenclatura anatómica y de técnica quirúrgica para denominar estos procedimientos. En el año 2000, la Asociación Internacional Hepatobiliopancreática (IHPBA: *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*) aprobó la clasificación de Brisbane con el objetivo de poner fin a la confusión entre las diversas terminologías (Tabla 25-2).

En las resecciones anatómicas (sectorectomía, lobectomía, trisectorectomía, mesohepatectomía) se procede primeramente a ligar de forma selectiva los pedículos vasculares aferentes (portal y arterial), delimitando con precisión los márgenes de resección (territorios irrigados frente a territorios isquémicos). De esta forma se disminuye la posibilidad de sangrado intraoperatorio y la posibilidad de fístula biliar postoperatoria. En resecciones hepáticas mayores con volumen hepático remanente escaso (remanente < 30%), las resecciones anatómicas permiten reducir las áreas isquémicas inadvertidas o con congestión venosa por lesión de la vena suprahepática tributaria (una forma de sindrome de Budd-Chiari segmentario), ambos problemas relevantes a la hora de evitar la insuficiencia hepática postoperatoria o el desarrollo del síndrome *small-for-size* secundario a la hipertensión portal.

Desde el punto de vista oncológico, la recidiva o la progresión tumoral se producen por el desarrollo de micrometástasis en la proximidad de las lesiones principales. El 95% de ellas se sitúan en los primeros 10 mm y la mayor parte en los primeros 5 mm, con una relación inversamente proporcional entre la distancia del borde de la lesión y el número de lesiones. Es muy rara la presencia de lesiones intrahepáticas distantes de los nódulos principales. Sin embargo, su incidencia es un tema controvertido y varía desde la descripción infrecuente e incidental, tanto en el número (2%), como en la presencia de satelitosis (2,5 %) y en la extensión a través del pedículo glissoniano (14,5%), hasta la incidencia elevada de algunos informes entre 31%-56% y hasta el 70% en algunos casos. La ventaja potencial ofertada por la resección anatómica es eliminar de forma conjunta la lesión primaria metastásica visible (con ecografía intraoperatoria) y las posibles micrometástasis que, originándose en la lesión hepática principal, afectarían al parénquima, los vasos y las vías adyacentes (indetectables por tamaño y textura con técnicas de imagen). Este hecho adquiere especial importancia en el tratamiento de las lesiones de gran tamaño, ya que, como demostraron Yasui et al., existe relación entre el tamaño de las lesiones y la presencia de uno o varios patrones de invasión local; no hallaron patrones de invasión local en lesiones < 3 cm y sí en lesiones de mayor tamaño: 19,2% de las lesiones entre 3 y 6 cm y 22,6 % de las lesiones mayores de 6 cm.

TABLA 25-2. Nomenclatura de las resecciones hepáticas			
Término anatómico	**Segmento de Couinaud**	**Término quirúrgico**	**Esquema**
Divisiones de primer orden			
Hígado derecho o hemihígado derecho	SEG 5-8(±1)	Hepatectomía derecha (±SG I)	
Hígado izquierdo o hemihígado izquierdo	SEG 2-4(±1)	Hepatectomía izquierda (± SG I)	
Divisiones de segundo orden			
Sector anterior derecho	SEG 7-6	Sectorectomía anterior derecha	
Sector posterior derecho	SEG 5-8	Sectorectomía posterior derecha	
Sector medial izquierdo	SEG 4	Sectorectomía medial izquierda o segmentectomía 4	
Sector lateral izquierdo	SEG 2-3	Sectorectomía lateral izquierda o bisegmentectomía 2-3	
Divisiones de tercer orden			
Segmentos 1-8	Cualquier segmento 1-8	Segmentectomía 1-8	
Dos segmentos contiguos	2 SEG en contigüidad	Bisegmentectomía	
Otras resecciones seccionales			
	SEG 4-8 (± SG 1)	Trisectorectomía derecha o hepatectomía derecha ampliada	
	SEG 2,3,4,5,8 (± SG I)	Trisectorectomía izquierda o hepatectomía izquierda ampliada	

Resecciones no anatómicas

Se denominan así a aquellas técnicas en las que se realiza la exéresis de la lesión metastásica con un margen de parénquima hepático circundante libre de afectación tumoral. Este tipo de resección no sigue la distribución segmentaria hepática.

A su favor está el ahorro de parénquima funcional hepático sano, que no se sacrifica innecesariamente con resecciones que incluyan el tumor y la masa hepática no tumoral circundante. De esta forma, lesiones cercanas a la superficie (especialmente si son pequeñas) y alejadas de los pedículos glissonianos segmentarios pueden recibir un tratamiento adecuado, siempre y cuando se preserve un margen libre de infiltración lo suficientemente amplio.

En general, son técnicas menos agresivas y con una menor exigencia de conocimiento técnico que, además, han sido potenciadas por el notable avance en la seguridad y la comodidad de los instrumentos de disección y sellado vascular usados para la transección del parénquima hepático (bisturí ultrasónico, bisturí armónico, peines de radiofrecuencia).

Tienen en contra las lesiones inadvertidas que se producen como consecuencia de la isquemia o la ligadura de pedículos vasculares segmentarios y de la vía biliar intrahepática, que pueden producir mayor hemorragia intraoperatoria e infartos hepáticos, además de fistulas biliares postoperatorias. El uso racional de la ecografía intraoperatoria, como instrumento de navegación y guía, puede evitar muchas de las potenciales lesiones de proximidad inadvertidas.

Desde el punto de vista oncológico, la quimioterapia y sus efectos adversos hepatotóxicos en forma de síndrome obstructivo sinusoidal y esteatohepatitis, exigen una mayor reserva funcional y volumétrica a la hora de planificar la técnica de resección (al menos un 40%). Sin ambargo, también existen tecnicas anatómicas de ahorro de parénquima que evitan lobectomías extensas o trisectorectomías innecesarias (bisegmentectomías, sectorectomía posterior, mesohepatectomía) para las metástasis ubicadas entre las venas suprahepáticas. Por otro lado, la preservación de un margen de resección libre de afectación tumoral no siempre es fácil de conseguir al emplear resecciones locales, ya que la tracción ejercida sobre la lesión metastásica al separarla de un parénquima hepático de frágil consistencia, por el tratamiento quimioterápico, puede romper esta interfase dando lugar a un margen insuficiente o falsamente negativo.

Técnicas combinadas

Actualmente hasta un 43% de los pacientes tienen múltiples metástasis y hasta en un 12% de ellos se realiza más de una resección local. La presencia de lesiones bilaterales que puedan incluso afectar a todos los segmentos hepáticos no debe ser *a priori* un criterio de exclusión quirúrgico. Las técnicas combinadas (ablación, metastasectomía, resección anatómica) y encadenadas en diferentes momentos del tratamiento oncológico pueden ayudar a solventar situaciones extremas. Un ejemplo es la hepatectomía en *dos tiempos*, técnica diseñada para pacientes con metástasis bilaterales múltiples que presentan simultáneamente esta situación: a) carga tumoral predominante en un lóbulo (lóbulo resecable); b) 4-6 metástasis en el hemihígado contralateral y futuro remanente hepático; c) volumetría del hemihígado remanente < 30%. En estos pacientes se combinan, en un primer tiempo el aclaramiento oncológico completo del futuro remanente hepático empleando resecciones no anatómicas, y técnicas de ablación con la inducción de hipertrofia, ligando la vena porta del hemihígado contralateral y resecable. La resección anatómica del hígado con mayor carga tumoral, habitualmente hepatectomía derecha, se realizará en el segundo tiempo, tras unas 6-8 semanas de espera.

Aplicaciones prácticas

En la decisión de emplear uno u otro tipo de resección no sólo intervienen las ventajas teóricas de cada procedimiento, sino también los resultados objetivos perioperatorios y oncológicos obtenidos con cada uno.

La conclusión a la que han llegado estudios que han comparado series con predominancia de resecciones anatómicas frente a no anatómicas es la ausencia de diferencias significativas en *morbimortalidad*. Visto así podría recomendarse indistintamente una u otra, pero, al analizar los grupos en detalle se puede observar que el grado de dificultad en los pacientes sometidos a resección anatómica (bien por número de lesiones o por tamaño) es bastante mayor y, sin embargo, esto no tiene impacto deletéreo sobre la morbimortalidad perioperatoria, probablemente debido al efecto beneficioso de la resección anatómica. Estudios posteriores, como el de Zorzi et al., confirman estos mismos hallazgos con tasas de complicaciones de 23% y 28% para resecciones anatómicas y no anatómicas respectivamente.

Por otro lado, desde el comienzo de la cirugía hepática, múltiples trabajos han intentado encontrar en la técnica quirúrgica un factor pronóstico comparando la incidencia/patrones de recurrencia y la supervivencia de resecciones anatómicas frente a no anatómicas. Hasta el momento el único factor técnico que tiene un impacto probado sobre la supervivencia es la *afectación del margen quirúrgico* que, independientemente del procedimiento, debe preservarse libre de afectación tumoral, ya que en caso contrario confiere un claro aumento en el riesgo de recidiva en el margen y una disminución de la supervivencia.

Según algunos trabajos, la *supervivencia global* es similar independientemente del tipo de resección. Ésta es una conclusión que ha de ser tomada con precaución, ya que los grupos tratados con resección anatómica estaban compuestos por pacientes con mayor número de lesiones o lesiones de mayor tamaño, motivos por los cuales no se pudieron realizar resecciones no anatómicas. En este sentido, la elección de la técnica no fue aleatorizada y favoreció el perfil de las resecciones no anatómicas. Sin embargo, a pesar de que unos tenían mayor número de índices de riesgo que otros, no se encontraron diferencias, sugiriéndose de nuevo que la resección anatómica aporta beneficios adicionales. Además, algunos de los pacientes tratados con resecciones no anatómicas que presentaron recidivas fueron tratados nuevamente con resección, lo que mejoró significativamente a su pronóstico. En cualquier caso la supervivencia global no es un dato fácil de analizar puesto que está fuertemente influenciada por el tipo de quimioterapia y el tratamiento de soporte.

Tratando de buscar mejores indicadores de resultados se estudió la *incidencia y el patrón de recurrencia* (intrahepática –margen u otro lugar– o extrahepática). De nuevo, en las conclusiones, no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos. Es más, se ha observado que la tasa de recidiva intrahepática aislada es similar, indistintamente del tipo de resección utilizada (14% en no anatómicas frente a 9% en anatómicas) y por ello algunos autores promueven el empleo mayoritario de resecciones limitadas, puesto que permite ahorrar parénquima y preservar con seguridad la reserva funcional hepática y las opciones de futuras rehepatectomías. Esta forma también es apoyada en el trabajo de Kokudo, quien a la vista de sus resultados (tasa de recidiva intrahepática homolateral del 19,6% tras la resección limitada, siendo un 90% de ellas resecables con un excelente pronóstico tras la segunda hepatectomía), afirma que la resección de una mayor cantidad de parénquima no previene o disminuye la incidencia de recurrencia intrahepática.

Por otro lado se ha encontrado un aumento en las *tasas de márgenes positivos* en pacientes tratados con resecciones locales. Así lo afirmó De Matteo, quien observó una incidencia del 16% de márgenes positivos tras la resección no anatómica frente a un 2% en las anatómicas, lo que causaba una reducción en la supervivencia media de estos pacientes. Estos datos los han refrendado otros autores.

Tratando de profundizar en este último aspecto, algunos trabajos han evaluando cuál es el margen quirúrgico mínimo que ha de conseguirse para minimizar el riesgo de recidiva en el borde de resección y maximizar la probabilidad de supervivencia. Históricamente se requería un margen mínimo de 1 cm para considerar una resección hepática oncológicamente correcta. De ésta forma, en la década de los 90 se consideraba una contraindicación quirúrgica la imposibilidad de conseguir este margen. Estudios más recientes han demostrado que no es necesario alcanzar esta distancia para maximizar la probabilidad de supervivencia. En 2005, Pawlik et al. demostraron en una serie de 557 pacientes que el tamaño del margen quirúrgico no afectaba a la supervivencia, al riesgo de recidiva o al sitio de recidiva y que, por tanto, un posible margen < 1 cm no debía considerarse criterio de exclusión para la resección.

Estudios posteriores basados en los patrones de diseminación intrahepáticos han tratado de delimitar de forma más precisa el tamaño mínimo del margen seguro. Kokudo demostró que la incidencia de recurrencia en el margen quirúrgico disminuía de un 20% a 5,6-7,5% si se lograba un margen mayor o igual a 2 mm. Recientemente Are et al. reabrieron el debate, sugiriendo que un margen quirúrgico menor o igual a 1 cm era un factor independiente de mal pronóstico que confería peor supervivencia global. Probablemente la supervivencia global sea un resultado altamente influenciado por otro tipo de factores como el tipo de quimioterapia. En esta línea un reciente estudio de Capussotti evaluó el impacto del tamaño del margen quirúrgico sobre la supervivencia libre de enfermedad y el lugar de la recurrencia. Los resultados evidenciaron que el tamaño del margen, siempre que éste sea negativo, no tiene influencia significativa ni sobre el tipo de recurrencia ni sobre la supervivencia libre de enfermedad. La presencia de factores de mal pronóstico (número de metástasis hepáticas, tamaño, afectación ganglionar del tumor primario) sí afectaba de forma independiente a la supervivencia libre de enfermedad, siendo la biología tumoral, y no el estado del margen, la responsable de su detrimento.

Aunque la positividad del margen quirúrgico se correlaciona con un incremento significativo de recurrencia en el margen, no siempre se desarrolla. Se han publicado incidencias entre 5%-70% de recidiva en el margen quirúrgico en los pacientes con afectación de éste. Las posibles explicaciones hay que buscarlas en los métodos empleados para la transección del parénquima. El disector/aspirador ultrasónico (CUSA®), empleado durante la transección produce la destrucción de células, tumorales o no, lo que aumenta el margen de resección en uno o varios milímetros. Dicho aumento no queda contabilizado en la pieza de resección quirúrgica. Asimismo el empleo de los diferentes dispositivos de radiofrecuencia de baja intensidad utilizados para consolidar la hemostasia puede causar necrosis celular en el margen de resección, ampliándolo hasta casi 1 cm.

Puntos clave

- Combinando la topografía de las lesiones con la reserva funcional es razonable recomendar resecciones anatómicas, siempre que sea factible desde el punto de vista del riesgo quirúrgico, cuando se presente alguna de las siguientes características: a) pacientes con lesiones centrales, b) lesiones de gran tamaño y/o de localización profunda en la intersección de varios segmentos, c) lesiones cercanas a pedículos vasculares, o d) lesiones múltiples y extensas con un futuro remanente hepático suficiente.
- En situaciones donde se combinen una o varias de las siguientes características, siempre que no se vea afectado el margen oncológico, sería posible realizar resecciones no anatómicas en lesiones: a) periféricas, b) pequeñas, c) superficiales, d) únicas, e) sin relación con pedículos vasculares, f) de presentación sincrónica y con cirugía simultánea al tumor primario. Sin embargo, éstas u otras decisiones sobre el plan de tratamiento oncológico deben ser tomadas en el seno de un equipo multidisciplinario.

Lecturas recomendadas

- Adam R, Miller R, Pitombo M et al. Two-stages hepatectomy approach for initially unresectablecolorectal hepatic metastases. Surg Oncol Clin N Am 2007;6:525-36.
- Are C, Gonen M, Zazzali K et al. The impact og margins on outcome after heptic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2007;246:295-300.
- Belgihiti J, Clavien PA, Gadzijev et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. HPB (Oxford) 2000;2:333–9.
- Bennet JJ, Blumgart LH. Assessment to hepatic reserve prior of hepatic resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005;12:10-15.
- DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg 2000;4:178-84.
- Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of mayor hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 2006;243:1-7.
- Kokudo N, Miki Y, Sugai S et al. Genetic and histological asessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margin for succesful resection. Arch Surg 2002;137:833-40.
- Kokudo N, Tada K, Seki M et al. Anatomical mayor resection vs nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. Am J Surg.2001;181:153-9.
- Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases:A worthwhile operation? J Surg Oncol 2001; 76:127-32.
- Muratore A, Ribero D, Zimimitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection for colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2010;17:1324-9.
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005;241:715-24.
- Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. Cancer 2002; 95:105-11.
- Vauthey JN. Improving resectability in patients with hepatic colorectal metastases. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference, San Francisco, CA, January 25, 2006.
- Yasui K, Shimizu Y. Surgical treatment for metastatic malignancies. Anatomiacal resection of liver metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol 2005;10:86-96.
- Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. J Gastrointes Surg 2006;10:86-94.

26 Variables pronósticas de la resección de metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: un paradigma en evolución

J. M. Jover Navalón, A. Carabias Hernández y M. Hernández Bartolomé

Definiciones

- **Factor pronóstico:** situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recurra.
- **Hepatectomía limitada:** consiste en la resección de una parte del parénquima hepático que no corresponde a una porción anatómica del hígado y en consecuencia el plano de sección no pasa por una cisura anatómica.
- **Hepatectomía reglada:** es la resección de una parte del parénquima hepático que sigue una o más cisuras anatómicas.

Introducción

El tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal (MHC) permite obtener supervivencias a los 5 años en 20-40% de los pacientes, mientras que en los no operados la supervivencia es inferior al 5% a los 3 años.

La mortalidad y la morbilidad de la cirugía hepática oscilan entre 0-2% y 5-30%, respectivamente. Estos buenos resultados han contribuido a aumentar los criterios de resecabilidad durante los últimos años. La existencia de más de 3 lesiones o el tamaño superior a 5 cm fueron los criterios clásicos de irresecabilidad. Posteriormente se consideraron irresecables los pacientes con invasión hepática superior al 50% o con más de 10 nódulos hepáticos. No hay un consenso actual sobre los criterios de irresecabilidad. La mayoría de los autores consideran resecables las metástasis en todos los pacientes con metástasis hepáticas, siempre que tras la resección se preserve más del 20% del parénquima hepático y las patologías médicas asociadas del paciente no contraindiquen la cirugía.

La identificación de factores pronósticos relacionados con la supervivencia de los pacientes con MHC resecadas es muy importante porque permitirá definir los grupos de riesgo e identificar los pacientes que se beneficiarán de los diferentes tratamientos.

Estos factores pronósticos también sirven para estratificar pacientes de mal pronóstico que podrán ser incluidos en ensayos clínicos de tratamiento adyuvante: quimioterapia, crioterapia o radiofrecuencia.

Descripción del algoritmo

Se han realizado numerosos estudios con el objetivo de determinar los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas cuyo origen sea el cáncer colorrectal. Los más importantes se describen a continuación (Fig. 26-1).

Edad

Sólo hay tres trabajos que recojan la edad superior a 65 años en el momento de recibir la resección de las MHC como factor independiente de mal pronóstico.

Para la mayoría de los autores la edad avanzada no implica un peor pronóstico. Probablemente, una cuidadosa selección de los pacientes que van a ser intervenidos y una técnica quirúrgica cuidadosa, capaz de minimizar los riesgos, serán las razones por las que la edad avanzada no suponga una peor supervivencia.

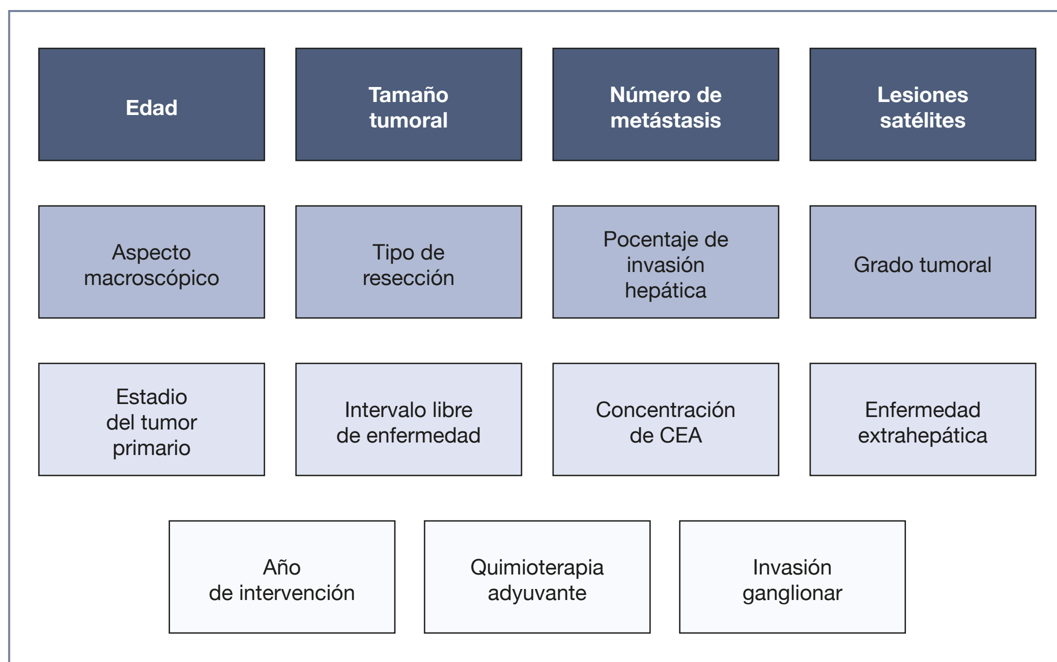


Figura 26-1. Factores pronósticos de la resección de metástasis hepáticas.

Tamaño tumoral

Algunos autores consideran el tamaño tumoral superior a 5 cm como un factor de mal pronóstico. Para otros sólo si las lesiones son superiores a 7-10 cm pueden considerarse claramente de peor pronóstico. En ningún estudio el tamaño contraindica la resección quirúrgica.

Número de metástasis

Algunos autores han considerado que la supervivencia no se encuentra determinada por el número de lesiones resecadas, pero en la mayoría de las series los pacientes con tres o más lesiones hepáticas presentan claramente un peor pronóstico.

En muchas series consideran la variable *número de metástasis* como variable independiente sobre la que centrar su estudio de supervivencia a los 5 años de la intervención quirúrgica, encontrando peor pronóstico con clara significación estadística. Así, el grupo de Hughes obtuvo una supervivencia de 18% en los pacientes con 3 o más metástasis resecadas frente a un 37% en los pacientes con una única metástasis. El grupo de Gayowski encontró una supervivencia de 19% en los pacientes con 4 o más metástasis resecadas frente a un 45% en los pacientes con una única metástasis. Fong halló una supervivencia de 24% en los pacientes con más de 4 metástasis resecadas frente a un 47% en los pacientes con una única metástasis, encontrando que el tener más de una metástasis ya empeoraba el pronóstico. Para Figueras la presencia de 4 o más nódulos también es un signo de mal pronóstico.

Tanaka, en su estudio de cohortes sobre 85 pacientes encontró en el análisis multifactorial que el único factor independiente que afectaba la supervivencia era el número de tumores hepáticos. Los pacientes con seis o más metástasis tuvieron peor pronóstico.

El trabajo de Smith es una revisión de cómo el número de metástasis afecta a los resultados del tratamiento radical de las MHC. La revisión se hizo desde enero de 2000 hasta junio de 2008. Se incluyeron 46 estudios con un total de 9.934 pacientes. La supervivencia a los 5 años varió entre 7% y 58% La supervivencia de los pacientes con más de cuatro metástasis fue de 17,1% de media con una variación entre 0 y 53%; en los pacientes con 1 a 3 metástasis varió entre 25,9 y 50% con una media de 39%.

Como resumen consideran que el tratamiento radical en pacientes con más de tres metástasis tiene malos resultados, sin embargo, la supervivencia a los 5 años tuvo éxito en algunos casos por lo que no debe ser utilizado como criterio de exclusión.

Presencia de lesiones satélites

La presencia de lesiones satélite, definidas como nódulos separados de la masa principal a menos de 1 cm y de menos de 1 cm de diámetro, también ha definido a un subgrupo de pacientes con pronóstico desfavorable.

Aspecto macroscópico de la metástasis

Sólo un estudio incluye esta variable, llegando a la conclusión de que el tipo macroscópico nodular simple tiene mejor pronóstico que el tipo nodular confluente (contorno irregular).

Tipo de resección

En relación con la cirugía, el factor con mayor valor predictivo es el margen adecuado de la resección y es el único sobre el que el cirujano puede actuar. Lo único verdaderamente importante es que el margen no esté afectado. La diferencia de unos autores y otros está en los centímetros de margen necesarios. Unos consideran que la lobectomía no ofrece un mayor beneficio en términos oncológicos respecto la hepatectomía limitada o la tumorectomía de las metástasis, siempre que se preserven márgenes de resección superiores a 1 cm. Otros autores creen que márgenes inferiores a 1 cm pueden ser suficientes mientras no estén afectados. Scheele et al. analizaron la supervivencia en pacientes con resecciones hepáticas con márgenes inferiores a 1 cm, y encontraron que la supervivencia fue similar en las resecciones realizadas con un margen superior. La supervivencia media a los 5 años fue del 33% (38% para resecciones de 5-9 mm y 41% para mayores de 1 cm). El margen afecto empeoraba claramente el pronóstico. En la serie de Pawlik, el margen fue positivo en 45 pacientes con una supervivencia media de 49 meses. Los pacientes con margen positivo tuvieron más recurrencia en el margen.

Para Kokudo, la recidiva tiene relación clara con la distancia al margen de resección: el 13% de recidiva cuando el borde fue < 2 mm, el 2,8% con borde entre 2 y 4 mm y 0% cuando fue > 5 mm.

Que el tipo de resección no tiene influencia en la supervivencia lo demuestra la serie de Tanaka. En ésta, las resecciones menores pueden ofrecer una supervivencia comparable a las resecciones mayores. Incluso, en la serie de Rees las resecciones mayores tuvieron peores resultados que las menores.

La importancia de los márgenes de resección queda reflejada al contemplar que es el factor más veces incluido entre las series estudiadas. Su importancia es mayor, quizá, si se tiene en cuenta que es el único factor sobre el cual el cirujano ejerce un control definitivo. Por este motivo, es importante que el estudio anatomopatológico de los márgenes se haga inmediatamente después de la exéresis quirúrgica. Así, si se comprobara la infiltración en cualquiera de los márgenes la resección siempre puede ampliarse.

Sólo el grupo de Gervaz, que analiza los márgenes de resección en una serie corta de 49 pacientes, concluye que los márgenes de resección no influyeron incluso cuando estaban invadidos.

Porcentaje de invasión hepática

Aunque este factor ha sido menos estudiado, la invasión del hígado por el tumor superior al 25% es un criterio de mal pronóstico.

Grado del tumor

En el estudio de Neumann de 160 pacientes encontró en el análisis multifactorial que el grado del tumor se correlacionó con mal pronóstico.

También Rees encuentra que los tumores pobremente diferenciados tienen peor pronóstico.

Estadio del tumor primario

La estadificación TNM en el tumor primario colorrectal también se analiza en varios estudios.

Hughes encontró una supervivencia a los 5 años del 47% en pacientes con MHC resecadas cuando el tumor colorrectal primario estaba en estadio II y del 23% cuando estaba en estadio III. En los pacientes analizados por Fegiz la supervivencia a los 5 años de la exéresis de las MHC fue del 32% en estadio II, y del 11% en estadio III. Gayowski et al. y Fong et al. obtuvieron resultados similares: 53% y 43% para los tumores en estadio II, y 28 y 35% para los tumores en estadio III, respectivamente.

Para Yamada, la recidiva tras la hepatectomía depende más del cáncer primario que de las metástasis. La invasión venosa del cáncer primario es el factor predictivo más importante.

Presentación sincrónica o intervalo libre inferior a un año

En relación con el tiempo transcurrido como factor de mal pronóstico (cuanto más tiempo peor pronóstico), las series que lo incluyen entre una de sus variables de significación estadística oscilan entre un

tiempo < 30 meses, < 24 meses, < 12 meses o incluso cero meses, es decir, la sincronía entre el diagnóstico del tumor colorrectal primario y la MHC.

Concentraciones elevadas de antígeno carcinoembrionario

La concentración de antígeno carcinoembrionario (CEA: *carcinoembryonic antigen*) preoperatoria ha sido un factor de mal pronóstico en numerosas series. En lo que difieren los estudios es en el valor del CEA. Mientras que para algunos la elevación por encima de 30 ng/mL ya supuso mal pronóstico, para otros tiene que estar por encima de 60 ng/mL e incluso en otros estudios el valor debe ser superior a 200 ng/mL.

Algunos autores determinan el CEA en el postoperatorio inmediato para valorar la eficacia del tratamiento quirúrgico y lo relacionan con la recidiva y la supervivencia. Ueno, en un estudio retrospectivo sobre 68 pacientes intervenidos de MHC, analizó el CEA postoperatorio a uno y tres meses de la cirugía y hallaron que las cifras postoperatorias de CEA elevadas se relacionaron con una mayor recidiva de la enfermedad. Hohenberger analizó el CEA preoperatorio y el postoperatorio en 166 pacientes intervenidos de MHC; las cifras preoperatorias no fueron estadísticamente significativas, mientras que las postoperatorias elevadas fueron el factor predictivo negativo de mayor influencia en cuanto a la supervivencia. El grupo de Gervaz analiza los valores postoperatorios de CEA en una serie corta de 49 pacientes con resección de MHC, y determinaron que los valores elevados eran un factor de mal pronóstico.

Enfermedad extrahepática

En muchas series la enfermedad extrahepática no forma parte de las variables de estudio. En las que la analizan no hay consenso sobre la significación de la presencia de enfermedad extrahepática resecada en el mismo acto quirúrgico. Dos de las más citadas, la de Fong y la de Iwatsuki, la consideran como una contraindicación relativa a la cirugía sobre la MHC por asociar un porcentaje de supervivencia a los 5 años del 18 y del 0%, respectivamente. En la serie de Rees fue un factor independiente de mal pronóstico

Figueras et al. obtuvieron en este subgrupo de pacientes una supervivencia a los 5 años del 0%, pero debido a la ausencia de cualquier otro tratamiento efectivo que no fuera el quirúrgico y a la ausencia de datos procedentes de trabajos prospectivos controlados, realizan la resección de las MHC junto con la de la enfermedad extrahepática.

Año de la intervención

La serie de Choti, con un total de 226 pacientes con MHC a quienes se realizó resecciones hepáticas mayores con intenciones curativas, añade otra variable que puede afectar a la recurrencia, no reconocida en ninguna otra serie: el año en el que el paciente fue operado. Efectivamente, el estudio advierte que los pacientes operados en la franja de años comprendida entre 1984 y 1992 presentaron un riesgo de recidiva 2,13 veces mayor que los operados entre los años 1993 y 1999. Es importante contar con equipos quirúrgicos adiestrados para emprender resecciones hepáticas mayores, aunque la diferencia encontrada por estos autores no puede imputarse a una variación en el equipo quirúrgico responsable de todas las cirugías, pues durante los 15 años que duró el estudio el cirujano fue el mismo. Al efectuar un estudio bifactorial entre ambos grupos advirtieron diferencias en 2 aspectos: el empleo de la ecografía intraoperatoria y que la aplicación adyuvante de la quimioterapia fue mayor en el grupo de enfermos operados en la franja de 1993-1999.

En la actualidad, es evidente que la ecografía intraoperatoria ha permitido mejorar la selección de los pacientes, ya que puede identificar metástasis que no habían sido advertidas por las técnicas de imagen preoperatorias (MHC < 2 cm) o identificar márgenes de resección no adecuados. Se ha demostrado que modifica el manejo de los pacientes dentro del quirófano hasta en un 44% de los casos. Por ello, es posible que en el primer grupo cronológico de la serie de Choti, con cirugía aparentemente curativa sobre las MHC pero sin ecografía intraoperatoria, algunos enfermos fueran catalogados de forma errónea como R0. Por ser un estudio retrospectivo es imposible comprobar hasta qué punto la ecografía intraoperatoria afectó a la supervivencia de uno y otro grupo.

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante, como elemento determinante en la supervivencia del paciente con MHC resecadas, será valorada en otro capítulo de este libro. Sólo indicar que han sido muchos los trabajos que han demostrado el beneficio de la quimioterapia adyuvante.

Es importante señalar que los pacientes cuya enfermedad no progresó durante el tratamiento quimioterápico tuvieron mejor pronóstico.

Invasión ganglionar

La invasión ganglionar se trata en otro capítulo de este libro.

Aplicaciones prácticas

Después de todas las variables expuestas hasta ahora lo más importante sería identificar subgrupos de pacientes con riesgos distintos a partir de las variables pronósticas. Han surgido así diferentes escalas clínicas de puntuación con marcado significado pronóstico, en las que una mayor puntuación se asocia con una peor supervivencia (asignando a cada factor de mal pronóstico un punto).

Seis clasificaciones recientes han establecido subgrupos pronósticos en pacientes con metástasis hepáticas resecables. Nordlinger et al. analizaron una serie de 1.568 pacientes de distintas instituciones. Su clasificación se basa en una edad > 60 años, los ganglios presentes en el tumor primario, la invasión de la serosa en el tumor primario, el número de metástasis superior a 4, el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la MHC menor de 2 años, el tamaño de la metástasis más grande mayor de 5 cm y los márgenes de resección menores de 1 cm. Los factores pronósticos fueron incluidos en 3 categorías de riesgo, con una supervivencia a los 2 años del 79% en los casos con únicamente 0-2 factores de riesgo y del 43% en los que presentaban 5-7 factores de riesgo. En la serie publicada por Fong et al., su clasificación se basa en los ganglios presentes en el tumor primario, los valores de CEA preoperatorio > 200 ng/mL, el número de tumores mayor a 1, el tamaño del tumor mayor de 5 cm y el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la MHC mayor de 12 meses. Se distinguen 2 subgrupos de pacientes claramente definidos: el primer grupo tendría 0-2 factores de mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 45-75 meses y una supervivencia a los 5 años de 40-55%. Un segundo grupo de pacientes con tres o más factores pronósticos desfavorables tendría una mediana de superviviencia de 20-30 meses y una supervivencia a los 3 y 5 años de 25-40% y de 15-20%, respectivamente. Estos autores consideran que con más de tres criterios sólo se debería incluir a los pacientes en estudios experimentales. Iwatsuki et al. basan su clasificación en los márgenes positivos, la enfermedad extrahepática, el número de tumores mayor a 2, el tamaño de las metástasis más grande mayor de 8 cm, el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la MHC inferior a 30 meses y la presencia de tumor en los 2 lóbulos. Observaron una supervivencia inferior al 10% a los 5 años en 99 pacientes con más de 2 factores de mal pronóstico. Los pacientes con una puntuación de 0-2 (buen pronóstico) se benefician claramente del tratamiento quirúrgico y éste debería ser el tratamiento inicial. Con posterioridad, debería analizarse de forma prospectiva el impacto de la quimioterapia adyuvante. Los pacientes con criterios de mal pronóstico (puntuación de 3-5) son con probabilidad subsidiarios inicialmente de tratamientos sistémicos con quimioterapia, para seleccionar cuáles podrían beneficiarse de la cirugía hepática con posterioridad. Gayowski et al. basan su clasificación en el tamaño de las metástasis mayores de 2 cm, el número de lesiones superior a una y la presencia de lesiones en ambos lóbulos. Cady B et al. basan su clasificación en el número de metástasis superior a 3, los valores de CEA preoperatorio superiores a 200 ng/mL y los márgenes de resección menores de 1 cm. Mala et al. estratifican los pacientes en grupos pronósticos. Su riesgo clínico se basa en cinco parámetros preoperatorios: el estado de los nódulos del tumor primario, el período libre de enfermedad, mayor o menor de 12 meses, el número de metástasis, más de una o menos de una; el CEA preoperatorio superior a 200 ng/mL y el tamaño del tumor mayor de 5 cm. El sistema permite pronosticar los resultados.

El análisis de las 6 escalas de puntuación pone de manifiesto la falta de unidad de criterios en la inclusión de variables y en las cifras absolutas dentro de las variables, lo que dificulta su objetivo final: seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de una quimioterapia adyuvante. Se podría creer que estas diferencias no son muy amplias, sin embargo, sí son suficientemente significativas, pues un mismo paciente sometido al rigor matemático de diferentes escalas podría quedar encasillado en distintos grupos de riesgo. Solamente aquella escala de las enumeradas cuyos valores puedan ser comparados con otros pacientes procedentes de instituciones sanitarias distintas será la que adquiera mayor valor. En la actualidad no hay constancia de que esto haya pasado.

Lo más interesante sería encontrar subgrupos de pacientes con mal pronóstico en los que no estuviera indicada la cirugía. Los pacientes con mal pronóstico serían tributarios de tratamiento con quimioterapia, sobre todo si, además, como consideran Adam et al., la enfermedad está en progresión. Sin embargo, en la literatura médica hay muchas discrepancias respecto a los factores significativos obtenidos y es difícil contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección R0.

PUNTOS CLAVE

- No hay un consenso actual en los criterios de irresecabilidad.
- La identificación de factores pronósticos relacionados con la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal resecadas es muy importante, porque permitiría definir los grupos de riesgo e identificar los pacientes que se beneficiarán de los diferentes tratamientos.
- La mayoría de los autores consideran resecables las metástasis de todos los pacientes con metástasis hepáticas, siempre que tras la resección se preserve más del 20% del parénquima hepático y las patologías médicas asociadas del paciente no contraindiquen la cirugía.
- Los factores pronósticos más estudiados por los diferentes autores son: la edad, el tamaño tumoral, el número de metástasis, le presencia de lesiones satélites, el aspecto macroscópico de la metástasis, el tipo de resección, el porcentaje de invasión hepática, el grado del tumor, el estadio del tumor primario, la presentación sincrónica o metacrónica, las concentraciones elevadas de CEA, la presencia de enfermedad extrahepática, el año de la intervención, la quimioterapia adyuvante y la invasión ganglionar.
- Lo más importante sería identificar subgrupos de pacientes con riesgos distintos a partir de variables pronósticas, pero se pone de manifiesto la falta de unidad de criterios en la inclusión de variables y en las cifras absolutas dentro de las variables, lo que dificulta el objetivo final.
- Lo más interesante sería encontrar subgrupos de pacientes con mal pronóstico en los que no estuviera indicada la cirugía y ser incluidos en ensayos clínicos de tratamiento con quimioterapia, crioterapia o radiofrecuencia.

Lecturas recomendadas

- Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumour progression while on chemotherapy: a contraindication to the liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004;240:1052-64.
- Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, De Matteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. J Gastrointestinal Surg 2003;7:109-17.
- Figueras J, Torras J, Valls C et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de resecabilidad y supervivencia a largo plazo. Cir Esp 2001;70:27-33.
- Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg 2002;137:833-40.
- Konopke R, Kersting S, Makowiec F et al. Resection of colorectal liver metastases: is a resection margino f 3 mm enough?: a multicenter analysis of the GAST Study Group. World J Surg 2008:32:2047-56.
- Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastases. J Am Coll Surg 2004;198:884-91.
- Mala T, Bohler G, Maticen O, Bergan A, Soreide O. Hepatic resection for colorectal metastases: can preoperative scoring predict patient outcome? World J Surg 2002;26:1348-53.
- Marín Hernández C, Robles Campos R, Pérez Flores D, López Conesa A, Parrilla Paricio P. Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Cir Esp 2009;85: 32-9.
- Neumann UP, Thelen A, Röcken C et al. Nonresponse to pre-operative chemotherapy does not preclude long-term survival alter liver resection in patients with colorectal liver metastases. Surgery 2009;146:52-9.
- Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F et al. Long-term survival alter liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemoterapy regimens. Ann Surg 2009;249:879-86.
- Pawlik T, Scoggins C, Zori D et al. Effect of surgical margins status on survival and site of recurrence alter hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2004; 241:715-24.
- Rees M, Tekkis P, Welsh F, O´Rourke T, John TG. Evaluation of long term survival after hepatic resection for metastasis colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg 2008;247:125-35.
- Smith MD, Mc Call JL. Systematic review of tumour Lumber and outcome alter radical treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg 2009;96:1101-13.
- Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C et al. Impact of the degree of liver resection on survival for patient with multiple liver metastases from colorectal cancer. W J Surg 2008;32:2057-69.

27

Manejo de las adenopatías hiliares durante la resección de metástasis hepáticas del cáncer colorrectal

A. Carabias Hernández y J. M. Jover Navalón

Definiciones

- **Afectación ganglionar macroscópica:** afectación ganglionar detectada en los estudios de imagen (TC, PET) o intraoperatoriamente mediante la exploración visual o táctil. Puede no confirmarse histológicamente.
- **Afectación ganglionar microscópica:** afectación ganglionar detectada únicamente por estudio histológico.
- **Ganglios del pedículo hepático:** ganglios localizados a lo largo del ligamento hepatoduodenal, retropancreáticos, de la arteria hepática común y del tronco celíaco.
- **Linfadenectomía hiliar limitada:** extirpación de ganglios del ligamento hepatoduodenal.
- **Linfadenectomía hiliar ampliada:** extirpación de ganglios del ligamento hepatoduodenal, peripancreáticos, de la arteria hepática común y del tronco celíaco.

Introducción

La afectación de los ganglios linfáticos regionales y las metástasis hepáticas en los pacientes con cáncer colorrectal son consideradas como uno de los peores factores pronósticos, y para la mayoría de los oncólogos es una contraindicación absoluta para la cirugía.

Sin embargo, algunos pacientes seleccionados con afectación ganglionar parecen beneficiarse de una estrategia de tratamiento multimodal que incluye hepatectomía combinada con linfadenectomía y quimioterapia adyuvante, con una tasa de supervivencia a los 3 años del 20%.

Descripción del algoritmo

La afectación patológica del pedículo hepático se encuentra presente en el 20-30% de los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal y la supervivencia a los 5 años es prácticamente nula, situándose entre el 0,4 y el 3%.

No se conoce el mecanismo de afectación de los ganglios hiliares en cuanto a si su infiltración procede del tumor primario o de las metástasis hepáticas. En cualquiera de los casos se considera como enfermedad extrahepática y probablemente se origina a partir de la enfermedad hepática.

Sin embargo, este hecho no constituye una contraindicación absoluta para la hepatectomía, pues algunos estudios sugieren el beneficio de asociar la resección radical de las adenopatías hiliares.

En este sentido, el estudio de Nordlinger et al. sobre 100 pacientes informa de 12 supervivientes a los 5 años con ganglios positivos tras un seguimiento exhaustivo de todos ellos.

También es cierto que aunque es posible la resección radical R0 de pacientes con ganglios hiliares positivos, su pronóstico es desfavorable, con gran riesgo de recurrencia.

En una revisión sistemática realizada en el año 2000 sobre todas las publicaciones realizadas desde el año 1964 se concluyó que los resultados de la supervivencia en estos pacientes eran muy malos a pesar de la resección radical, lo que podría cambiar con tratamientos adyuvantes más eficaces.

Trabajos posteriores indicaban una incidencia de metástasis ganglionares hiliares del 11-15% y una supervivencia del 19% a los 3 años y del 5% a los 5 años tras la resección.

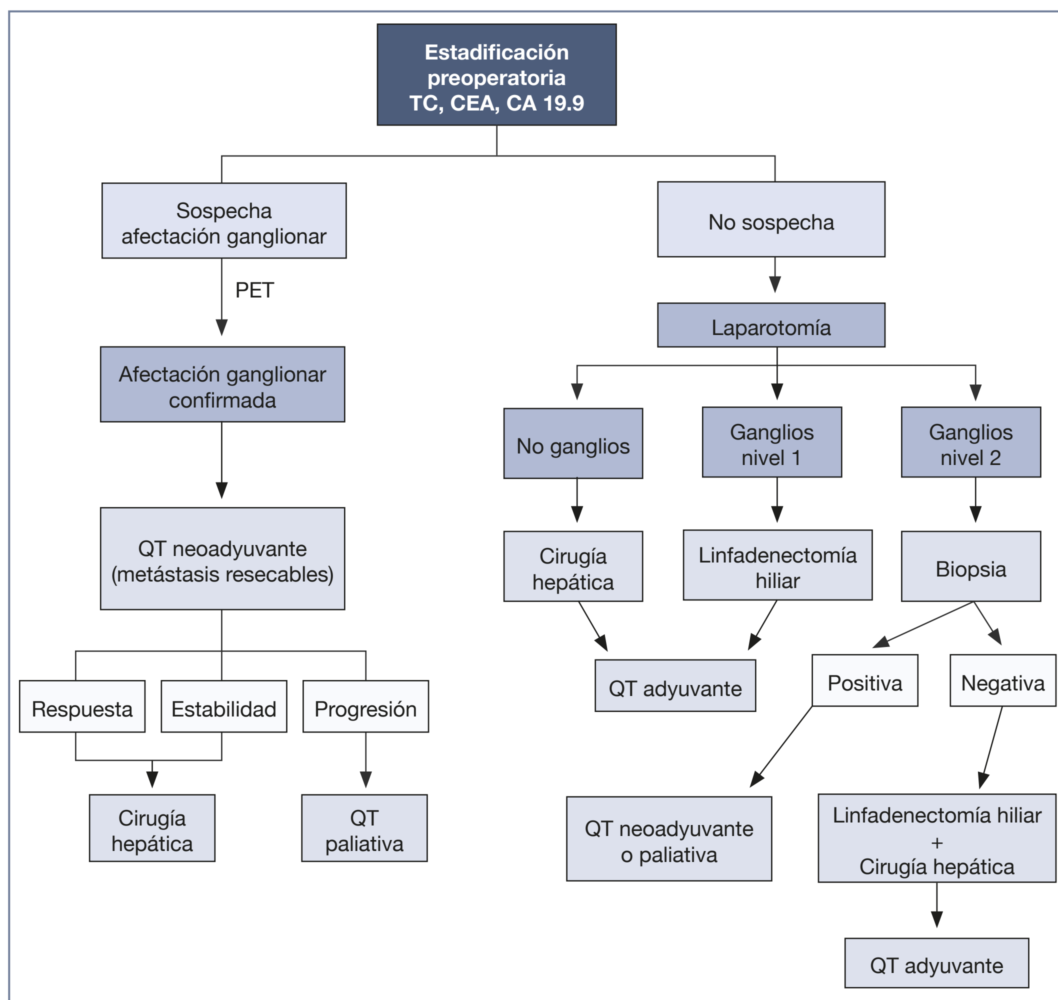


Figura 27-1. Manejo de adenopatías hiliares en el cáncer colorrectal metastásico.

CA 19.9 (*carbohydrate antigen* 19.9): antígeno carbohidrato 19.9; CEA *(carcinoembryonic antigen)*: antígeno carcinoembrionario; PET *(positron emission tomography)*: tomografía por emisión de positrones; QT: quimioterapia; TC: tomografía computarizada.

Existen dos factores que pueden influir en la actuación y la supervivencia (Fig. 27-1). Por un lado, la existencia de afectación macroscópica o microscópica y por otro lado la localización de las adenopatías.

En cuanto a la localización, se ha informado de diferencias en el pronóstico de acuerdo con el grupo ganglionar afecto:

- Proximal (pedículo hepático y región peripancreática): supervivencia del 39% a los 3 años.
- Distal (arteria hepática común y región celíaca): supervivencia del 0% a los 3 años.

En cuanto al tipo de afectación, la mayoría de las publicaciones sobre el tema excluyen a los pacientes con enfermedad macroscópica, por lo que podemos deducir un peor pronóstico en estos pacientes, aunque no hay datos que lo avalen.

Es difícil establecer el diagnóstico de afectación ganglionar mediante estudios radiológicos, pues la sensibilidad y la especificidad de la TC son bajas. Por otro lado, un tercio de los ganglios considerados sospechosos de malignidad en TC no tienen enfermedad en el estudio histológico. Por tanto, este no debería ser un criterio para excluir un tratamiento quirúrgico. Por otro lado el 15% de los ganglios considerados normales están infiltrados por células tumorales.

Sin embargo, ante una elevada sospecha de afectación ganglionar (TC, PET) podría estar indicada la quimioterapia neoadyuvante y la posterior cirugía en función de la respuesta.

Se ha defendido la linfadenectomía hiliar sistemática en el tratamiento de las metástasis hepáticas sobre la base de la identificación de pacientes de alto riesgo con afectación ganglionar microscópica que podrían beneficiarse en mayor medida de los tratamientos adyuvantes. Sin embargo, esta actitud no tiene evidencia científica y la linfadenectomía sólo se realiza cuando durante el acto operatorio se identifican ganglios aumentados de tamaño y sospechosos de malignidad.

También se ha comunicado que la supervivencia tras la resección hepática en pacientes con ganglios hiliares positivos es similar a la de pacientes con metástasis irresecables y tratados con quimioterapia paliativa, con una media de 20 meses y una supervivencia a los 3 años del 10%.

Una nueva revisión sistemática realizada en el año 2008 ha tratado de aclarar las controversias relacionadas con el tema. En este trabajo se comunica una prevalencia de ganglios positivos del 16% (4,8% con afectación macroscópica) y una supervivencia media del 11,3% a los 3 años y del 1,5% a los 5 años.

De esta revisión se extraen las siguientes conclusiones:

- El pronóstico es claramente peor en pacientes con ganglios positivos, sin embargo, los resultados de las series posteriores al año 2000 son mejores que las anteriores a esa fecha (supervivencia del 20% a los 3 años frente al 8%).
- Algunos pacientes pueden beneficiarse de la linfadenectomía y de los tratamientos adyuvantes, aunque la supervivencia a los 5 años es muy baja. Sin embargo, la supervivencia a los 3 años puede llegar al 20%.
- No está claro si la supervivencia varía en caso de afectación macroscópica o microscópica.
- En algunas series, la supervivencia en caso de afectación microscópica de nivel 1 es del 56,5% a los 3 años y del 20,5% a los 5 años, frente a 26,5% y 3,2% en el nivel 2.
- No hay estudios aleatorizados que comparen la linfadenectomía sistemática con la selectiva (en pacientes con afectación macroscópica).
- No hay estudios aleatorizados que comparen la cirugía con linfadenectomía frente a la quimioterapia en pacientes con ganglios positivos.
- No se ha estudiado el papel de la quimioterapia neoadyuvante en estos enfermos, aunque debería indicarse en caso de afectación macroscópica sospechosa en estudios de imagen.
- No está demostrado el beneficio de la linfadenectomía sistemática.
- No se ha demostrado que una linfadenectomía extensa más allá del ligamento hepatoduodenal sea beneficiosa.

La extensión de la linfadenectomía tampoco está estandarizada, lo que explica las diferencias de prevalencia de afectación ganglionar en diferentes series. Mientras algunos autores realizan sólo la resección de los ganglios a lo largo del ligamento hepatoduodenal, otros extirpan los de la arteria hepática común, el eje celíaco y la área retropancreática, consiguiendo supervivencias prolongadas incluso en pacientes con afectación de nivel 2. A todo ello habría que añadir los diferentes índices de complicaciones de ambas técnicas.

Por otro lado, las diferencias de extensión de la linfadenectomía no son el único factor que determina la distinta prevalencia entre series, pues el método de estudio histológico también ofrece resultados muy dispares.

Estudios recientes han informado de los beneficios de la disección hiliar en términos de supervivencia a largo plazo en algunos enfermos, llegando incluso a los 10 años.

Aplicaciones prácticas

A efectos prácticos podemos establecer el siguiente algoritmo de actuación:

- Estadificación preoperatoria mediante TC y marcadores tumorales (CEA, CA 19.9).
- Si hay elevada sospecha de afectación ganglionar (TC, marcadores muy elevados), hacer PET.
- Si se confirma la afectación ganglionar, quimioterapia neoadyuvante en metástasis resecables.
- Si hay respuesta, cirugía. Si hay estabilidad, cirugía. Si aumentan de tamaño, quimioterapia paliativa.
- Si no hay sospecha preoperatoria, exploración hiliar.
- Si no hay ganglios sospechosos en la laparotomía, hacer la hepatectomía.
- Si hay ganglios sospechosos de nivel 1, linfadenectomía hiliar.
- Si hay ganglios sospechosos de nivel 2, biopsia intraoperatoria.
- Si es positiva, quimioterapia neoadyuvante o paliativa.
- Si es negativa, linfadenectomía hiliar (ligamento hepatoduodenal).

PUNTOS CLAVE

- La existencia de metástasis ganglionares hiliares no es contraindicación absoluta de hepatectomía.
- La supervivencia a los 5 años de estos enfermos es muy baja, pero puede haber un 20% de supervivencia a los 3 años con linfadenectomía y quimioterapia adyuvante.
- La quimioterapia neoadyuvante puede ser beneficiosa en caso de ganglios sospechosos en pruebas de imagen o confirmados histológicamente en la laparotomía.
- No está indicada la linfadenectomía sistemática.
- La linfadenectomía selectiva en pacientes con afectación macroscópica debe limitarse al ligamento hepatoduodenal. No está demostrado el beneficio de las linfadenectomías más amplias.
- La biopsia intraoperatoria está indicada cuando hay sospecha de afectación de nivel 2 y su positividad contraindica la hepatectomía.

Lecturas recomendadas

- Gurusamy KS, Imber Ch, Davidson BR. Management of the hepatic lymph nodes during resection of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review. HPB Surgery 2008; 2008:684150.
- Jaeck D, Nakano H, Bachellier P et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. Ann Surg Oncol 2002;9: 430-8.
- Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. Ann Surg Oncol 2003;10:1007-11.
- Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR et al. Hepatic arterial infusion vs systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life and molecular markers (CALGB 948). J Clin Oncol 2006;24:1395-403.
- Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric H. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastases. J Am Coll Surg 2004;198:884-91.
- Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, Baba S, Muro H. Results of extensive surgery for liver metastases in colorectal carcinoma. Br J Surg 1992;79:35-8.
- Nordlinger B, Jaeck D, Guiget M et al. Surgical resection of hepatic metastases: multicentric retrospective study by de French Association of Surgery. In: Nordlinger B, Jaeck D (eds). Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer. Paris: Springer-Verlag, 1992, pp. 129-61.
- Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. Br J Surg 2000;87:1142-55.
- Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD, Mahut C. A study of prognostic factors of hepatic resection for colorectal metastases. Am J Surg 1997; 173:467-71.
- Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Nagahashi M, Kaneko K, Hatakeyama K. Hepatic lymph node dissection provides a survival benefit for patietns with nodal disease of colorectal carcinoma liver metastases. Hepatogastroenterology 2009;56:186-90.
- Yasui K, Hirai T, Kato T et al. Major anatomical hepatic resection with regional lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 1995; 2:103-107.

28

Utilidad de la farmacogenómica en la elección de la quimioterapia en el cáncer colorrectal avanzado

J. Sánchez-Rubio Ferrández

DEFINICIONES

- **Farmacogenómica:** disciplina que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos. Consiste por tanto, en el estudio de los genes farmacológicamente relevantes, así como de la forma en que dichos genes manifiestan sus variaciones y de qué manera pueden interaccionar para configurar el fenotipo de cada individuo, en lo que respecta a su respuesta a los medicamentos.
- **Marcadores predictivos:** son aquellos que permiten predecir la respuesta del paciente a un tratamiento específico y, por tanto, sirven de guía para identificar los pacientes que con mayor probabilidad se beneficiarían del medicamento concreto.
- **Marcadores pronósticos:** son aquellos que predicen la evolución de la enfermedad independientemente del tratamiento. Estos marcadores son de gran utilidad en el ámbito del tratamiento adyuvante pues identifican los pacientes con un mayor riesgo de recaída tumoral.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los continuos avances en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm), existe aún un alto porcentaje de pacientes no respondedores cuyo beneficio al aplicar la terapia es reducido. Uno de los principales y actuales objetivos de la farmacoterapia es entender las razones del fallo de los tratamientos e identificar los pacientes que pueden obtener un mayor beneficio del mismo.

La clasificación clínico-patológica de los pacientes, de cierto valor pronóstico, ofrece escasa información sobre la posibilidad de respuesta de pacientes concretos. La farmacogenómica pretende determinar biomarcadores predictivos de la respuesta al tratamiento farmacológico.

En el caso del tratamiento del CCRm han sido varios los esfuerzos realizados para encontrar estos biomarcadores y aplicarlos en la práctica clínica. En el presente capítulo se señalarán los más importantes, tanto para la quimioterapia convencional como para las terapias dirigidas.

Destaca por su relevancia y por su aplicación en la práctica clínica actual la determinación de mutaciones en los distintos genes que codifican proteínas efectoras de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: *epidermal growth factor receptor*). Así, diversas mutaciones en KRAS, BRAF y PIK3CA/PTEN se han asociado con una menor eficacia de cetuximab y panitumumab.

DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente en España en términos absolutos. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el diagnóstico inicial y en torno a la mitad de los pacientes desarrollarán metástasis.

Previamente a la introducción de las fluoropirimidinas en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, la supervivencia global de los pacientes con el mejor tratamiento de soporte apenas alcanzaba los 6 meses. El aumento de dicha supervivencia tras la incorporación de los regímenes de fluoropirimidinas y posteriormente con la adición de oxaliplatino o irinotecan ha sido muy importante en los últimos años, llegando a superar los 20 meses

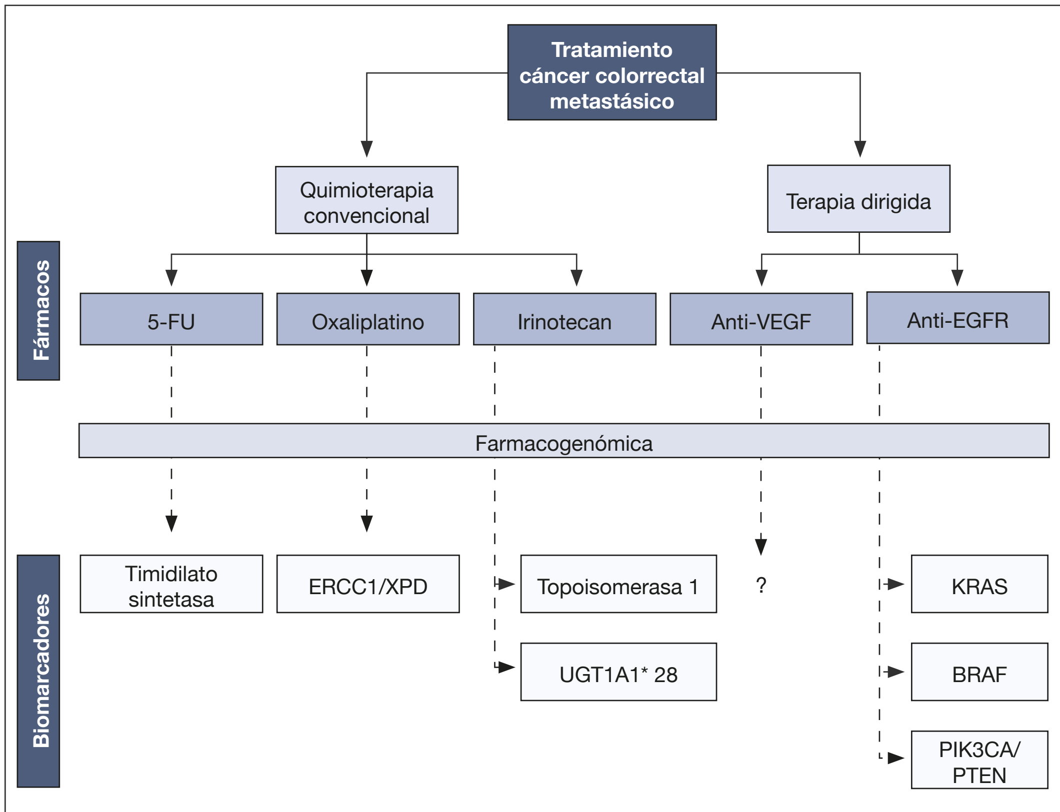


Figura 28-1. Biomarcadores de respuesta/toxicidad en cáncer colorrectal metastásico.

con las terapias secuenciales. Más recientemente se introdujeron en el manejo de esta patología las terapias dirigidas con anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*), como bevacizumab, y contra el EGFR como cetuximab y panitumumab.

Sin embargo, la existencia de pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento, la toxicidad derivada de su empleo, así como el elevado coste del mismo, han puesto de manifiesto la necesidad de realizar una terapia individualizada dada la multitud de factores que determinan la respuesta al tratamiento farmacológico.

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo investigador para la identificación de marcadores biológicos o *biomarcadores* predictivos de respuesta a la quimioterapia (medida por parámetros como la progresión tumoral, el tiempo a la progresión o las reacciones adversas) y marcadores pronósticos que evalúan la agresividad de la enfermedad y la probabilidad de recurrencia (Fig. 28-1).

Marcadores predictivos de respuesta a quimioterapia convencional

A pesar de su uso prolongado durante años, los mecanismos subyacentes de acción y de resistencia a estos fármacos no están claramente establecidos. De hecho, actualmente no existen recomendaciones formales sobre la utilización de marcadores predictivos de respuesta a estos medicamentos en el CCRm y basadas en los estudios realizados.

5-Fluorouracilo

Diversos estudios han intentado relacionar la expresión de la diana farmacológica del 5-fluorouracilo (5-FU), la timidilato sintasa, con la respuesta al fármaco. La expresión de los distintos polimorfismos del gen que codifica esta enzima afecta a los niveles de ésta. Un metaanálisis de 20 estudios en pacientes en tratamiento con 5-FU reveló que los pacientes con niveles intratumorales elevados de timidilato sintetasa presentaban una peor respuesta, traducida en una menor supervivencia global.

Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados publicados así como las diferencias en los métodos de detección, interpretación y análisis han limitado la aplicación práctica de este marcador. Además, debe señalarse que un porcentaje significativo de pacientes con baja expresión de timidilato sintetasa no responden adecuadamente al 5-FU y, por tanto, deben existir otros mecanismos de resistencia que afecten probablemente a enzimas implicadas en el metabolismo del fármaco como la dihidropirimidina deshidrogenasa.

Oxaliplatino

El oxaliplatino, un análogo del platino de tercera generación, inhibe el proceso de replicación a través de la formación de aductos platino-ácido desoxirribonucleico (platino-ADN). El sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER: *nucleotide excisión repair*) reconoce y repara estos aductos. Los genes *excision repair cross-complementing* (ERCC1) y el gen D del xeroderma pigmentoso (XPD: *xeroderma pigmentosum grupo D*) codifican proteínas que forman parte de la maquinaria del NER. Algunos estudios han demostrado que ciertos polimorfismos de un único nucleótido (SNP: *single nucleotide polymorphisms*), como las variantes ERCC1-118 y XPD-751, se asocian positivamente con la supervivencia global en pacientes con CCRm tratados en primera línea con oxaliplatino. Este hecho respalda la hipótesis de que existe una relación inversa entre la capacidad reparadora del NER y la respuesta al oxaliplatino. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios prospectivos que validen estos biomarcadores potenciales y que permitan establecer recomendaciones prácticas en función del genotipo.

Irinotecan

El irinotecan es una camptotecina que inhibe el proceso de replicación celular al propiciar una unión estable al complejo ADN-topoisomerasa I. El metabolito activo del fármaco, el SN 38, se produce a través de la hidrólisis mediada por la enzima carboxiesterasa presente en el hígado, el suero, el intestino y el tejido tumoral.

Algunos estudios han intentado establecer la relación entre el nivel de expresión de la topoisomerasa I y la respuesta al irinotecan. Los resultados han sido contradictorios, pues mientras que en el estudio FOCUS los datos de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fueron mejores en los pacientes con alta expresión intratumoral del enzima, esta asociación no fue encontrada en los datos provenientes del estudio CAIRO.

Por otro lado, la isoforma 1A1 hepática de la uridindifosfato-glucuronil transferasa (UGT1A1) constituye la principal vía de detoxificación del SN38. Un polimorfismo frecuente que afecta al promotor de esta enzima, el UGT1A1*28 se ha asociado con una disminución en la capacidad de eliminación del SN38. Sin embargo, aunque algunos estudios han asociado la homocigosis UGT1A1*28 con un riesgo aumentado de diarrea y neutropenia, su aplicación en la práctica clínica aún es limitada y no existen recomendaciones sobre los rangos de dosificación aplicables en los pacientes en función de los resultados de las pruebas genotípicas.

Marcadores predictivos de respuesta a terapias dirigidas

Fármacos antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico

Receptor del factor de crecimiento epidermico. Vías de señalización

El EGFR es miembro de la familia erbB de receptores de tirosincinasa. Estos receptores comparten una estructura similar caracterizada por la presencia de un dominio extracelular que constituye el sitio de unión del ligando, una región hidrofóbica transmembrana y un dominio tirosincinasa intracelular.

La unión del ligando específico induce un cambio conformacional que conlleva la dimerización del receptor y la autofosforilación de varios residuos del dominio intracelular, activándose el proceso de señalización intracelular a través de varias vías (Fig. 28-2). Esta compleja cascada de señales del citoplasma al núcleo es la responsable de la activación de la transcripción de genes específicos que estimulan la proliferación y la supervivencia celular, la invasión y las metástasis, así como la angiogénesis tumoral.

Las dos principales vías de señalización activadas por el EGFR son:

- *Vía MAPK (Ras/Raf/MEK):* controla procesos de transcripción, progresión del ciclo celular de la fase G_1 a la fase S y la proliferación celular.
- *Vía fosfatidinilinositol 3,4,5 cinasa (PIP3k-Akt):* es responsable de la activación de señales antiapoptosis.

La introducción reciente en el arsenal terapéutico de dos anticuerpos monoclonales, cetuximab y panitumumab, dirigidos contra el EGFR ha supuesto una mejora en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Ambos fármacos se unen al dominio extracelular del EGFR inhibiendo la posterior cascada de señales. Aunque inicialmente fueron aprobados para pacientes cuyos tumores sobreexpresaran

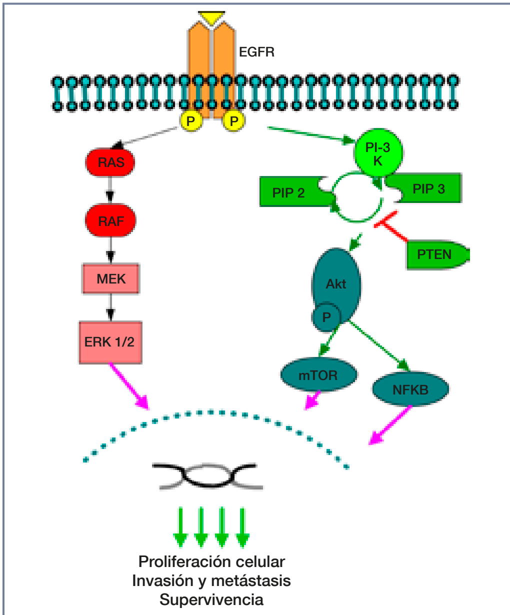


Figura 28-2. Principales vías de señalización intracelular del EGFR.

el EGFR por inmunohistoquímica, posteriormente se ha demostrado que esta metodología no predice de manera adecuada la eficacia del tratamiento.

Los parámetros clínicos son insuficientes para seleccionar los pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos y, por tanto, es necesaria la utilización de biomarcadores predictivos específicos que predigan los pacientes con mayor probabilidad de alcanzar la respuesta.

Mutaciones en KRAS

El estudio del papel del estado mutacional de KRAS ha constituido uno de los mayores avances recientes en el tratamiento del CCRm.

KRAS (homólogo del oncogén viral Kirsten del sarcoma de rata) es un oncogén que codifica una proteína GTPasa. Esta proteína ejerce un papel crucial en la transducción de señales desde el receptor EGFR al núcleo celular a través de la vía Ras/Raf/MEK.

La aparición de mutaciones en KRAS es un fenómeno frecuente en los tumores colorrectales, presentándose en 35-45% de los casos.

La actividad de KRAS nativo (KRAS no mutado) está estrechamente regulada y sólo se producen activaciones transitorias durante la transducción de señales. Sin embargo, la aparición de mutaciones en los codones 12 y 13 del gen de KRAS, da lugar a una proteína mutada que es constitutivamente activa. Como consecuencia, se mantiene la cascada de señales independientemente de que el receptor EGFR se encuentre inactivo o inhibido. Este hecho supone que la vía Ras/Raf/MEK se encuentre continuamente estimulada, desembocando en fenómenos de proliferación celular descontrolada y de resistencia a la terapia anti-EGFR.

En el año 2006 se llevó a cabo el primer estudio retrospectivo que confirmó la asociación entre la presencia de mutaciones en KRAS y la falta de respuesta a cetuximab. El análisis mutacional de los 30 pacientes incluidos demostró que no existía ningún paciente con KRAS mutado en el grupo de los respondedores, mientras que la mutación de KRAS estaba presente en aproximadamente el 70% los no respondedores. En cuanto a la supervivencia global, fue más prolongada en el grupo con KRAS nativo (16,3 frente a 6,9 meses).

Posteriormente, los datos obtenidos a partir de ensayos clínicos aleatorizados han confirmado la consistencia de este biomarcador como factor predictor de la respuesta a anti-EGFR, tanto en la primera línea de tratamiento del CCRm como en los pacientes quimiorrefractarios.

Los resultados obtenidos en los principales estudios aleatorizados con cetuximab y panitumumab se resumen en la tabla 28-1.

A partir de la evidencia de estos estudios, las agencias europea y americana reguladoras de medicamentos, la *European Medicines Agency* (EMEA) y la *Food and Drug Administration* (FDA), incluyeron en la ficha técnica de ambos anticuerpos monoclonales la restricción en su indicación en CCRm sólo para pacientes con gen KRAS de tipo nativo, es decir, no mutado.

Por otra parte, tanto la Sociedad Americana de Oncología Clínica como la Sociedad Europea de Oncología Médica establecen es sus guías de práctica clínica que antes de iniciar un tratamiento con fármacos anti-EGFR para CCRm se debe determinar el estado mutacional de KRAS. Los pacientes que presenten mutaciones no deberían recibir tratamiento con estos medicamentos.

Mutaciones en BRAF

La presencia de KRAS nativo, aunque de gran valor predictivo, no garantiza la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR. Por lo tanto, es necesario el estudio de nuevos biomarcadores que permitan discernir cuáles de estos pacientes no deben recibir estos fármacos para, en una situación ideal, evitar una exposición, toxicidad y el consumo de recursos innecesarios.

Tabla 28-1. Resultados de los principales estudios aleatorizados con cetuximab y panitumumab

	Anti-EGFR	Autor	RR (%)		SLP (meses)		SG (meses)	
			KRAS mutado	KRAS nativo	KRAS mutado	KRAS nativo	KRAS mutado	KRAS nativo
MONOTERAPIA	Panitumumab	Amado	0	17	1,8	2,9		
	Cetuximab	Karapetis	1	13	1,8	3,8	4,5	9,5
COMBINACIÓN	Cetuximab	Bokemeyer (OPUS)	33	61	5,5	7,7		
	Cetuximab	Van Cutsem (CRYSTAL)	36	59	7,6	9,9	17,5	24,9
	Panitumumab	Douillard (PRIME)	40	55	7,3	9,6	15,5	23,9

Anti-EGFR: antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: *epidermal growth factor receptor*); RR (*Response Rate*): porcentaje de respuestas; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

BRAF es un protooncogén que codifica una serín-treonín cinasa que constituye un efector situado por debajo de KRAS en la vía Ras/Raf/MEK.

La mutación V600E, que conlleva la activación constitutiva de BRAF, se encuentra presente en un 10% de los pacientes con CCRm. Estudios recientes han demostrado que la presencia de dicha mutación puede predecir la falta de respuesta a la terapia anti-EGFR. Así, los pacientes con genotipo nativo presentan una mayor supervivencia global así como supervivencia libre de progresión.

En un estudio retrospectivo europeo realizado sobre 773 muestras tumorales se evaluó la respuesta a cetuximab en función del estado mutacional de KRAS, BRAF, NRAS y PIK3CA. Los pacientes con KRAS nativo presentaron una tasa de respuesta del 8,3% en el caso de ser portadores de mutaciones en BRAF, mientras que los que presentaron el genotipo nativo obtuvieron una tasa de repuesta del 38%.

Por otro lado, el interés de este marcador, radica en el carácter mutuamente excluyente de las mutaciones en BRAF y KRAS. En consecuencia, el estado mutacional de BRAF podría ser de gran utilidad para poder distinguir los pacientes KRAS nativo con escasa posibilidades de respuesta a cetuximab o panitumumab.

Sin embargo, resulta complicado constatar este hecho en ensayos prospectivos con suficiente poder estadístico dada la baja prevalencia de esta mutación en CCRm.

PIK3CA/PTEN

Otra de las vías a través de las cuales se produce la transducción de señales desde el EGFR es la vía PIP3K-Akt. Los principales mecanismos de sobreactivación de esta vía son la mutación de PIK3CA (gen responsable del componente catalítico de PI3K) así como la pérdida funcional de PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) que actúa como freno de esta vía.

El gen PIK3CA aparece mutado en aproximadamente el 20% de los pacientes con CCR, localizándose la mayoría de las mutaciones relevantes en los *puntos calientes* del exón 9 y del exón 20. Datos recientes sugieren que sólo la mutación PIK3CA exón 20 está relacionada con la falta de eficacia en el tratamiento con cetuximab en CCRm. Sin embargo, estos resultados son aún inconsistentes y deben ser validados.

La pérdida funcional de PTEN en metástasis de pacientes con CCRm ha sido asociada a una menor respuesta y supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes tratados con cetuximab.

Fármacos antifactor de crecimiento de endotelio vascular

El VEGF desempeña un importante papel en el crecimiento tumoral y la angiogénesis al estimular fenómenos de proliferación de las células endoteliales vasculares, permeabilidad, invasión, migración y supervivencia.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF-A, aprobado para el tratamiento del CCRm. En este contexto clínico, la eficacia del bevacizumab está bien establecida. A pesar de ello, en determinados subgrupos de pacientes, al igual que con fármacos anti-EGFR, el beneficio obtenido es muy limitado.

Sin embargo, a pesar de los estudios realizados, no existen biomarcadores predictivos validados que permitan optimizar el uso de este grupo de fármacos. Así, un análisis retrospectivo evaluó la posible influencia del estado mutacional de KRAS, BRAF y p53 sobre la eficacia de bevacizumab sin encontrar ninguna asociación.

En los próximos años asistiremos a la publicación de resultados sobre nuevos biomarcadores candidatos que permitan una óptima selección de los pacientes subsidiarios de recibir este tipo de terapias.

Aplicaciones prácticas

El análisis de biomarcadores monogénicos para predecir la respuesta en el CCRm, aunque de utilidad en algunos casos, en general carece de la sensibilidad y la especificidad necesarias para su uso rutinario en la práctica clínica. La respuesta a la quimioterapia es multifactorial y los procesos de señalización dependen de complejas vías interrelacionadas entre sí, lo que explica la alta heterogeneidad entre los pacientes y los distintos tipos de tumores. Este hecho explica la dificultad del desarrollo de una medicina personalizada basada en los biomarcadores investigados.

En el CCRm, el crecimiento tumoral puede estar dirigido por la activación constitutiva de las vías de señalización del EGFR. Dicha activación aparece por mutaciones en KRAS y BRAF por un lado de la cascada de señalización, y por mutaciones en PIK3CA y pérdida funcional de PTEN por el otro.

En el momento actual resulta obligada la determinación del estado mutacional de KRAS antes de iniciar tratamiento con fármacos anti-EGFR en el CCRm. Así sólo los pacientes con KRAS nativo pueden beneficiarse de manera general de la terapia.

En un futuro, el análisis genético global para identificar paneles de marcadores o *firmas genéticas* permitirá una mejor estratificación de los pacientes y la optimización del tratamiento.

Puntos clave

- La farmacogenómica estudia el efecto de la variabilidad genética de los individuos en su respuesta a determinados fármacos.
- Los biomarcadores predictivos permiten identificar los pacientes que con mayor probabilidad se beneficiarían del medicamento concreto.
- En el caso del CCRm se han encontrado varios factores que influyen en la repuesta a la quimioterapia clásica, como la expresión de la timidilato sintetasa (5-FU), la expresión de la topoisomerasa I (irinotecan) y los polimorfismos ERCC1-118 y XPD-751 (oxaliplatino). La aplicación en la práctica de estos marcadores es limitada.
- La vía del EGFR está implicada en el crecimiento tumoral del CCRm. Las mutaciones en KRAS, BRAF, PIK3CA y la pérdida funcional de PTEN inducen una activación constitutiva de la vía independiente de la terapia con fármacos anti-EGFR.
- El genotipo KRAS nativo se ha asociado con mejores resultados en el tratamiento con cetuximab y panitumumab. Actualmente la determinación del estado mutacional de KRAS es necesaria antes de iniciar un tratamiento anti-EGFR.

Lecturas recomendadas

- Braun MS, Richman SD, Quirke P et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial. J Clin Oncol 2008;26:2690-8.
- De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010;11:753-62.
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:5705-12.
- Ince WL, Jubb AM, Holden SN et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. J Natl Cancer Inst 2005;97:981-9.
- Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res 2006;66:3992-5.

- Loupakis F, Pollina L, Stasi I et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:2622-9.
- Markman B, Rodríguez-Freixinos V, Tabernero J. Biomarkers in colorectal cancer. Clin Transl Oncol 2010;12:261-70.
- M. Koopman, N. Knijn, S. Richman, M. Seymour, P. Quirke, H. van Tinteren et al. The correlation between Topoisomerase-I (Topo1) expression and outcome of treatment with capecitabine and irinotecan in advanced colorectal cancer patients treated in the CAIRO study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). Eur J Cancer Suppl 2009;7:321-2.
- Paré L, Marcuello E, Altés A et al. Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy. Br J Cancer 2008;99:1050-5.
- Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2004;22(3):529-36.
- Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. Clin Cancer Res 2006;12:5268-72.
- Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J, Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:1308-24.
- Wong R, Cunningham D. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies. J Clin Oncol 2008;26:5668-70.

29

Nuevas estrategias en la administración de quimioterapia en cáncer colorrectal metastásico irresecable: quimioterapia continua o intermitente

N. Rodríguez Salas y C. Pangua Méndez

Definiciones

- **Quimioterapia de mantenimiento:** tratamiento con quimioterapia (QT) de escasa toxicidad que se administra tras el tratamiento de inducción y cuyo objetivo es la estabilización de la enfermedad.
- **Quimioterapia continua:** mantenimiento del régimen de quimioterapia de inducción completo hasta la progresión de la enfermedad.
- **Quimioterapia intermitente:** interrupción total del régimen de quimioterapia tras lograr la máxima respuesta o toxicidad intolerable, no recibiendo ningún tratamiento citostático posterior hasta que se detecte de nuevo progresión de la enfermedad.
- **Antiangiogénicos:** fármacos dirigidos a bloquear la génesis de vasos sanguíneos, bien bloqueando el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR: *vascular endothelial growth factor receptor*) o su ligando, el VEGF.
- **Agentes contra dianas biológicas:** fármacos diseñados específicamente para bloquear o modificar una determinada diana molecular implicada en la patogenia tumoral.

Introducción

En el presente capítulo se repasan las bases del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en general y la evolución de éste en los últimos años, en relación con el inicio y la duración de los tratamientos quimioterápicos. También se exponen los datos más relevantes de los estudios que avalan el uso actual de terapias de mantenimiento en esta enfermedad, con relación a los agentes citostáticos y con los actuales tratamientos biológicos asociados a los anteriores. Se aporta una relación de los esquemas de tratamiento utilizados tanto en los ensayos descritos como en la práctica habitual asistencial.

Descripción del algoritmo

En la práctica clínica habitual podemos encontrarnos con un amplio espectro de situaciones en relación con el cáncer colorrectal metastásico (Fig. 29-1). Puede ser que se diagnostique la enfermedad primaria en situación de enfermedad metastásica (sincrónica), o bien que la enfermedad metastásica aparezca tras meses o años después del diagnóstico y tratamiento de la neoplasia primaria en el colon. En este caso se encuentran algunos pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico como tratamiento adyuvante tras la cirugía de la neoplasia primaria; es por eso, que el tipo de tratamiento recibido y su toxicidad (tanto la aguda como la crónica) deben ser valoradas para planificar el abordaje de la enfermedad diseminada. En cualquier caso, el mayor beneficio en términos de supervivencia a largo plazo es que en algún momento durante la evolución de la enfermedad, el tumor primario y las lesiones a distancia puedan ser abordables quirúrgicamente. Gracias a los actuales tratamientos oncológicos y de resección de metástasis, cerca de un 50% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico alcanza una supervivencia más allá de los 5 años.

En el caso de que el paciente sea susceptible de cirugía desde el inicio, tras someterse a ella debe plantearse la administración de tratamiento citostático adyuvante, con una duración de 6 meses si la tolerancia lo permite.

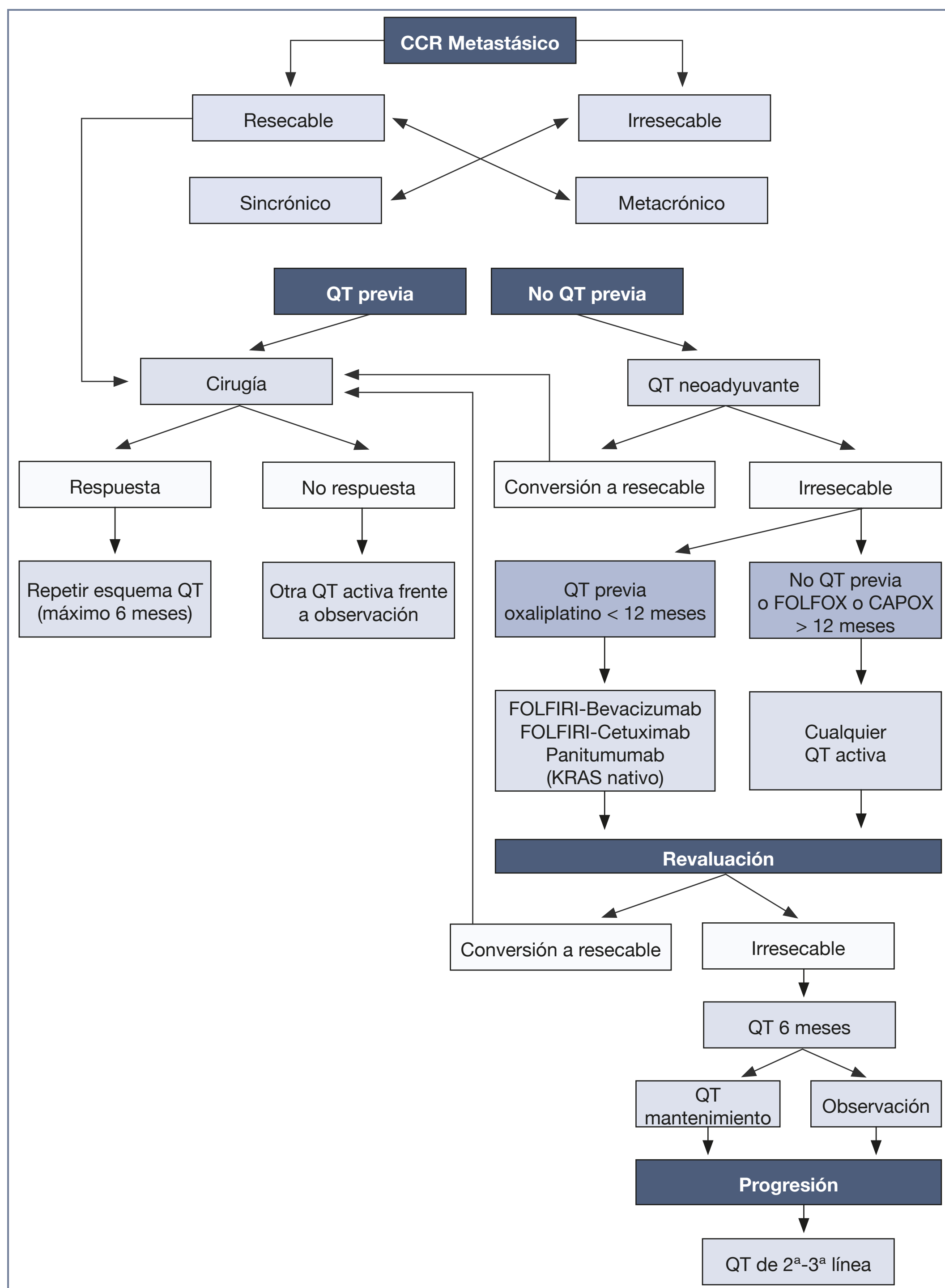


Figura 29-1. Nuevas estrategias en la administración de quimioterapia en el cáncer colorrectal metastásico irresecable: quimioterapia continua o intermitente.

CAPOX: capecitabina y oxaliplatino; CCR: cáncer colorrectal; FOLFOX: 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino.

En muchos casos se opta por administrar tratamiento quimioterápico con intención neoadyuvante a la cirugía, con una duración de 2-3 meses, tras los cuales se revalúan las posibilidades de resección quirúrgica. Tras la cirugía se pueden dar dos circunstancias: que haya habido respuesta al tratamiento médico recibido, con lo que se debe continuar con el mismo esquema hasta completar un total de 6 meses de tratamiento; o que no haya habido respuesta al tratamiento neoadyuvante, en tal caso debe optarse por otro esquema activo en esta neoplasia.

Si la enfermedad metastásica es irresecable de inicio, bien por el número o la localización de las metástasis, o por el número de órganos afectos, las enfermedades concomitantes, etc., debe escogerse el mejor esquema de tratamiento citostático en función de la situación del paciente y de los tratamientos previamente recibidos; igualmente debe personalizarse la asociación de agentes contra dianas biológicas en función del paciente y de las características moleculares de la neoplasia (estado mutacional de KRAS y BRAF). Tras un mínimo de 2-3 meses de tratamiento se revalúa la enfermedad para valorar la respuesta al tratamiento (pensando en todo momento en las posibilidades de resección de la misma). Si la evolución es favorable hay que decidir cuál va a ser la duración del tratamiento, generalmente 6 meses; si persiste el beneficio se plantean varias cuestiones: dejar al paciente en observación, o bien continuar con un tratamiento de mantenimiento y con qué fármacos. Desgraciadamente un elevado porcentaje de los pacientes va a progresar invariablemente pasado un tiempo, entonces se planifican tratamientos de 2ª o 3ª línea, siempre personalizándolo y manteniendo el mejor tratamiento sintomático.

Aplicaciones prácticas

Introducción

En la mayoría de los pacientes con cáncer de colon o recto metastásico no es posible alcanzar la curación, aunque un porcentaje no despreciable de ellos (entre 40-50% en función de las series estudiadas) con metástasis hepáticas y/o pulmonares aisladas pueden alcanzar la curación con cirugía de las metástasis, para el resto de los pacientes la única opción terapéutica es la quimioterapia paliativa.

La mediana de supervivencia para aquellos pacientes con cáncer colorrectal metastásico que reciben solo tratamiento de soporte es de 5-6 meses. La quimioterapia sistémica es capaz de prolongar tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión. Este beneficio es más marcado cuando se aplican regímenes de tratamiento que contengan irinotecan u oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU). Aunque no existen ensayos que comparen estos regímenes de tratamiento respecto al mejor tratamiento de soporte, la mediana de supervivencia excede con mucho los 6 meses, pudiendo llegar hasta los 2 años. También se eleva significativamente el porcentaje de períodos largos de supervivencia. Los datos preliminares agrupados de los ensayos del grupo NCCTG (*The North Central Cancer Treatment Group*) en la era de 5-FU/leucovorina (5-FU/LV), muestra solo un 1% de supervivientes mas allá de 5 años, en contraste con los datos del ensayo del intergrupo americano con el esquema FOLFOX4 (oxaliplatino, ácido folínico y 5-fluorouracilo) que reporta un 9,4% de supervivientes tras un seguimiento de 5 años. Los principales esquemas de tratamiento quimioterápico empleado en el cáncer colorrectal metátasico se detallan en la tabla 29-1.

Inicio del tratamiento quimioterápico

Muchos pacientes con cáncer colorrectal metastásico se encuentran asintomáticos, en estos casos la decisión de cuándo comenzar el tratamiento, si precozmente o bien cuando el paciente tenga síntomas continúa siendo controvertida.

Sólo un ensayo prospectivo ha estudiado este tema con 5-FU/LV: 182 pacientes con cáncer colorrectal metastásico asintomáticos fueron aleatorizados a quimioterapia de inicio o a quimioterapia diferida con metotrexato secuencial o con 5-FU/LV; el inicio precoz del tratamiento se asoció a una mejor mediana de supervivencia (14 frente a 9 meses) y un mejor intervalo libre de síntomas, así como mejor supervivencia libre de progresión.

Otro análisis realizado combina un total de 168 pacientes incluidos en otros dos ensayos y tratados precozmente frente a diferidamente con quimioterapia basada en 5-FU; este estudio no demuestra diferencias en la mediana de supervivencia respecto al inicio precoz frente al diferido (13 frente a 11 meses).

Cómo estos datos pueden ser extrapolados a los regímenes de tratamiento utilizados hoy en día basados en oxaliplatino, irinotecan y anticuerpos monoclonales, permanece sin respuesta. Debido a que estos tratamientos inequívocamente se asocian a un aumento de la supervivencia, con sus beneficios y costes asociados, habitualmente se inicia el tratamiento citostático de forma precoz.

Tabla 29-1. Esquemas de quimioterapia en cáncer colorrectal metastásico

Régimen	Irinotecan	Oxaliplatino	Leucovorina	5-FU o capecitabina	Periodicidad
FOLFIRI	180 mg/m^2 d1		400 mg/m^2 en 2 h, d1	5-FU 400 mg/m^2 en bolo d1, seguido de 2.400-3.000 mg/m^2 en i.c. 46 h	Cada 2 semanas
Douillard	180 mg/m^2 d1		100 mg/m^2 en 2 h, d1,2 antes de 5-FU	5-FU 400 mg/m^2 en bolo, seguido de 600 mg/m^2 en 22 h, d1,2	Cada 2 semanas
FOLFOX4		85 mg/m^2 d1	400 mg/m^2 en 2 h, d1,2 antes de 5-FU	5-FU 400 mg/m^2 en bolo, seguido de 600 mg/m^2 en 22 h, d1,2	Cada 2 semanas
FOLFOX6		100 mg/m^2 d1	400 mg/m^2 en 2 h, d1,2 antes de 5-FU	5-FU 400 mg/m^2 en bolo d1, seguido de 2.400-3.000 mg/m^2 en i.c. 46 h	Cada 2 semanas
FOLFOX6 modificado		85 mg/m^2 d1	400 mg/m^2 en 2 h, d1,2 antes de 5-FU	5-FU 400 mg/m^2 en bolo d1, seguido de 2.400 mg/m^2 en i.c. 46 h	Cada 2 semanas
FOLFOX7		130 mg/m^2 d1	400 mg/m^2 en 2 h, d1,2 antes de 5-FU	5-FU 400 mg/m^2 en bolo, luego 2.400 mg/m^2 en 46 h	Cada 2 semanas
FOLFOX7 modificado (Optimox)		100 mg/m^2 d1	400 mg/m^2 en 2 h, d1,2 antes de 5-FU	5-FU 3.000 mg/m^2 en 46 h	Cada 2 semanas
FOLFOX7 modificado (CONcePT)		85 mg/m^2 d1	200 mg/m^2 en 2 h, d1,2 antes de 5-FU	5-FU 2.400 mg/m^2 en 46 h	Cada 2 semanas
XELOX		130 mg/m^2 d1		Capecitabina 1.700-2.000 mg/m^2 día d1 a 14	Cada 3 semanas
Capecitabina				2.000-2.500 mg/m^2/día, durante 14 días seguidos	Cada 3 semanas
5-FU/LV				LV 400 mg/m^2 d1, 5-FU 400 mg/m^2 en bolo, seguido de 2.400 mg/m^2 en 46 h	Cada 2 semanas
5-FU/LV				LV 200 mg/m^2 d1, 5-FU 500 mg/m^2 en bolo, seguido de 2.400 mg/m^2 en 24 h	Cada semana
Irinotecan monoterapia	180 mg/m^2				Cada 2 semanas
Irinotecan	125 mg/m^2 días 1 y 8				Cada 3 semanas

d: día; h: horas; i.c.: infusión continua.

Duración del tratamiento

En la época en la que el 5-FU era la única alternativa de tratamiento, los pacientes generalmente se sometían al mismo hasta la progresión de la enfermedad o bien hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. Habitualmente la mediana de duración de tratamiento era de cuatro a seis meses (coincidente con la mediana de tiempo a la progresión), entonces el tratamiento quimioterápico dejaba paso al tratamiento de soporte hasta el fallecimiento del paciente.

En comparación con el 5-FU solo, las nuevas combinaciones son más efectivas, consiguiendo acercar la mediana de supervivencia a los dos años, pero lógicamente estas combinaciones son más tóxicas tanto de forma aguda como crónica. En concreto los regímenes basados en oxaliplatino ocasionan una neurotoxicidad acumulativa, por lo que se han diseñado estrategias de reducción de esta toxicidad y del coste del tratamiento.

Continuo frente a intermitente

En varios ensayos clínicos se ha estudiado cómo el tratamiento mantenido de forma continua puede ofrecer diferentes datos de supervivencia respecto al mantenimiento del tratamiento hasta la mejor respuesta seguido de *vacaciones* de quimioterapia.

El primero de estos ensayos, que fue el que comenzó a sentar las bases de la terapia intermitente, es un estudio británico con 354 pacientes que, tras 12 semanas de tratamiento con al menos estabilización de la enfermedad, se dividían en un grupo de *stop* de tratamiento (permitiendo la reintroducción del esquema inicial en el momento de la progresión de la enfermedad) o bien continuación del mismo tratamiento hasta la progresión. Los regímenes de tratamiento utilizados eran 5-FU/LV con o sin oxaliplatino, 5-FU en infusión o raltitrexed. La mediana de tiempo sin tratamiento en el brazo con tratamiento intermitente fue de 4,3 meses y este grupo tuvo menos efectos adversos que el grupo con tratamiento continuo. La supervivencia global fue similar en ambos grupos.

Otro estudio similar en diseño reclutó 333 pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario a 5-FU y recibieron irinotecan en monoterapia. Tras 6 meses de tratamiento, aquellos sin progresión de la enfermedad fueron aleatorizados a parar el tratamiento con irinotecan (n = 30) o a continuar hasta la progresión (n = 25). No hubo repuestas objetivas mas allá de la aleatorización y se reportaron datos similares en la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la calidad de vida en ambos grupos.

Un tercer estudio multicéntrico que analizó un total de 336 pacientes que fueron aleatorizados a recibir FOLFIRI (leucovorina, 5-fluorouracilo e irinotecan) de forma continua o en *ciclos* que consistían en 2 meses de tratamiento seguidos de dos meses sin él y así sucesivamente; ambas ramas continuaban hasta progresión de la enfermedad. La estrategia intermitente no demostró una menor tasa de respuesta (29 frente a 35%), de supervivencia libre de progresión (8,8 frente a 7,3 meses) o de supervivencia global (16,9 frente a 17,6 meses). El perfil de toxicidad, sin embargo, no fue mejor en el brazo con tratamiento intermitente.

Por otro lado, los regimenes de quimioterapia basada en oxaliplatino son más ampliamente usados como tratamiento inicial del cáncer colorrectal metastásico, sin embargo, se asocian a una toxicidad limitante de dosis, la neuropatía periférica sensitiva. Cómo esta neurotoxicidad a largo plazo puede ser mitigada con intervalos libres de oxaliplatino ha sido estudiado en dos estudios europeos: OPTIMOX-1 (que estudia la quimioterapia de mantenimiento con 5-FU/LV) y OPTIMOX-2 (que estudia el mantenimiento con un régimen sin platino respecto a un intervalo libre de quimioterapia). También se ha estudiado en otros tres ensayos aleatorizados; todos ellos se describen a continuación.

- OPTIMOX-1: este ensayo aleatorizó a 620 pacientes no tratados previamente a recibir FOLFOX4, administrado cada 2 semanas, hasta la progresión de la enfermedad (rama A) o bien a recibir 6 ciclos del esquema FOLFOX7, seguidos de la reintroducción de oxaliplatino en el momento de la progresión tras 12 ciclos de un régimen sin platino de mantenimiento. Este tratamiento de mantenimiento consistió en la administración de leucovorina, 400 mg/m^2 en el día 1, seguida de una infusión de 46 horas de 3.000 mg/m^2 de 5-FU cada 2 semanas (rama B). Los resultados mostraron una tasa de respuesta inicial similar con FOLFOX4 y FOLFOX7: 50% en ambos grupos. Con una mediana de seguimiento de 31 meses, las medianas de supervivencia, 19,3 frente a 21,2 meses, y la supervivencia libre de progresión, 9 frente a 8,7 meses, fueron similares estadísticamente en ambos grupos. No obstante, la tasa de respuestas objetivas tras la reintroducción de oxaliplatino en la rama B fue sólo del 6,7%. El riesgo de toxicidad de grado 3 o 4 fue menor entre los ciclos 6 y 18 en la rama B, pero no en el global. La reintroducción

de oxaliplatino en la rama B tuvo un impacto en la supervivencia global.

- OPTIMOX-2: ensayo en fase II realizado por el mismo grupo de autores que el previo, que pretende comparar el beneficio de un curso corto de mantenimiento con 5-FU/LV comparado con un intervalo libre de quimioterapia tras la respuesta inicial a un régimen basado en oxaliplatino en 200 pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente. Todos los pacientes recibieron 6 ciclos de FOLFOX7 modificado, y luego fueron aleatorizados a continuar con 5-FU/LV (mismo esquema que el usado en OPTIMOX-1) hasta la progresión, o bien a parar completamente el tratamiento quimioterápico con la reintroducción de mFOLFOX7 (mantenimiento FOLFOX7) antes de que la enfermedad progrese mas allá de las medidas iniciales. La duración del control de la enfermedad fue definida desde el inicio de la quimioterapia hasta la progresión tras la reintroducción de mFOLFOX7.
  La completa discontinuación del tratamiento tiene un impacto adverso en el pronóstico. El grupo que recibió tratamiento de mantenimiento tuvo una mayor mediana de duración del tiempo de control de la enfermedad (13,1 frente a 9,2 meses), una mediana de supervivencia libre de progresión mayor (8,6 frente a 6,6 meses) y también una tendencia a una mayor supervivencia global: 24 frente a 20 meses, $p = 0,42$.
- CONcePT: la comunicación preliminar reportada de este ensayo multinacional confirma el beneficio del tratamiento intermitente respecto al continuo como tratamiento de primera línea con combinaciones de oxaliplatino-bevacizumab.
- NO16966: es un estudio aleatorizado de dos regímenes basados en oxaliplatino (XELOX [Xeloda®-oxaliplatino] y FOLFOX), que fue posteriormente modificado para permitir una ulterior aleatorización a bevacizumab frente a no bevacizumab. La adición del antiangiogénico a cualquiera de los regímenes aumentaba significativamente la supervivencia libre de progresión, no obstante la magnitud del beneficio fue menor que la observada en otros estudios y no hubo impacto en la tasa de respuesta. Un porcentaje significativamente mayor en la rama de quimioterapia y bevacizumab interrumpieron el tratamiento por otras razones que no eran la progresión de la enfermedad (62 frente a 44% con quimioterapia sola) sino por los efectos adversos. Un posterior análisis de los pacientes que consideró estar en tratamiento o fuera de él en el momento de la progresión de la enfermedad, permitió a los autores concluir que la continuación del tratamiento tras la progresión de la enfermedad era necesaria para optimizar el beneficio de la adición de bevacizumab.
- MACRO-2: estudio del grupo español de Tratamiento de Tumores Digestivos (TTD). Se comparan dos brazos: el primero, capecitabina-oxaliplatino-bevacizumab por seis ciclos cada tres semanas seguido del mismo régimen hasta la progresión; el segundo brazo contenía el mismo esquema por seis ciclos pero se continuaba con bevacizumab solo como mantenimiento. El ensayo se planificó con un diseño de no-inferioridad entre ambas ramas. El número de ciclos administrados en los dos brazos fue muy similar. La mediana de la supervivencia libre de progresión en la rama de mantenimiento con la combinación completa fue de 10,4 meses, mientras que en los pacientes con mantenimiento basado en bevacizumab como agente único se cifró en 9,7 meses, sin diferencia estadísticamente significativa. La supervivencia global fue de 23,4 frente a 21,7 meses y las tasas de respuesta no fueron tampoco estadísticamente diferentes entre los dos grupos. En la rama con el régimen completo se describió una frecuencia ostensiblemente más alta de neuropatía y de síndrome palmoplantar, mientras que en los pacientes con solo bevacizumab la hipertensión mostró una mayor incidencia. Estos datos refrendan el valor del mantenimiento asociado al tratamiento antiangiogénico.

Puntos clave

- La duración óptima de la quimioterapia en el cáncer colorrectal metastásico permanece sin clarificar. Los datos de los ensayos OPTIMOX-2 y NO16966 sugieren que una completa interrupción de la terapia puede estar asociada con un peor pronostico y una menor supervivencia, no recomendándose como una estrategia *a priori* válida.
- Por otro lado, parece razonable la interrupción del oxaliplatino solo en el momento en que aparezca una significativa neuropatía, haciendo un cambio a un esquema sin oxaliplatino de forma que permita una adecuada recuperación, o al menos no-progresión, del defecto neurológico antes de

PUNTOS CLAVE

la reintroducción del oxaliplatino. La quimioterapia de mantenimiento sin oxaliplatino puede ser planificada como un número fijo de ciclos antes de la aparición de neuropatía, en un intento de prevenir su aparición. Como la incidencia de neurotoxicidad grado 3 se incrementa rápidamente a partir de unas dosis acumulativas de oxaliplatino de 640 mg/m^2, los clínicos suelen estar especialmente atentos a ella tras 4 meses de tratamiento con esquemas que contengan oxaliplatino 85 mg/m^2 cada 2 semanas.

- La continuación del tratamiento planificado en su totalidad es una opción, particularmente en aquellos casos con enfermedad agresiva o *bulky* y buena tolerancia, de hecho hay pacientes que toleran muy bien algunos fármacos durante meses o años.
- Existen datos que apoyan que si al régimen inicial se le ha asociado un tratamiento antiangiogénico, éste se mantenga hasta la progresión de la enfermedad, bien en forma de monoterapia o mejor en combinación con el correspondiente esquema de mantenimiento.
- No existen hoy en día datos, de momento, que avalen el uso de otros agentes contra dianas biológicas, cetuximab o panitumumab, como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia o en combinación con esquemas de mantenimiento.
- En cualquier caso, en todo paciente con cáncer colorrectal metastásico debe plantearse un manejo personalizado.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ackland SP, Jones M, Tu D, Simes J et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2005;28;93:1236-43.
- Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol 2009;27:5727-33.
- de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:3224-9.
- Green, E, Sargent, DJ, Goldberg, RM, Grothey, A Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in Intergroup trial N9741 (abstract). (Abstract available online at www.asco.org/portal/site/ASCO/ 2005).
- Grothey A, Hart LL, Rowland KM et al. Intermittent oxaliplatin administration and time to treatment failure in metastatic colorectal cancer: Final results of the phase III CONcePT trial (abstract). J Clin Oncol 2008; 26:180s. (Abstract available online at www.asco.org/ASCO/ 2008).
- Hobday, TJ, Cha, S, Buroker, T et al. Long term survivors (LTS) of metastatic colorectal cancer (MCRC) treated with chemotherapy only: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) review (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 174a.
- Lal R, Dickson J, Cunningham D et al. A randomized trial comparing defined-duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:3023-31.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2003;361:457-64.
- Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1992;10:904-11.
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005;241:715-24.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013-9.
- Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. J Clin Oncol 2008;26:5721-7.
- Tabernero J, Aranda E, Gómez A et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single-agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO Trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors [TTD]). J Clin Oncol 2010;(suppl; abstr 3501),28:15s.

30

Bevacizumab más allá de la primera progresión. ¿Aumenta la supervivencia?

J. C. Cámara Vicario

DEFINICIONES

- **Terapia antiangiogénica:** tratamiento con acción antitumoral indirecta mediante la inhibición de la vascularización del tumor e impidiendo de esta forma que se le aporten los nutrientes necesarios para su crecimiento y desarrollo.
- **Quimioterapia de primera línea:** fármaco o combinación de fármacos citostáticos y/o citotóxicos que se administran por primera vez a un paciente con cáncer en estadio avanzado, en base a estudios de investigación y ensayos clínicos, que lo han determinado como el más eficaz, e independientemente de si previamente ha recibido algún otro tratamiento oncológico, como radioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia.
- **Quimioterapia de segunda línea:** fármaco o combinación de fármacos citostáticos y/o citotóxicos que se administran a un paciente con cáncer en estadio avanzado una vez que ha progresado a una primera línea, independientemente de si previamente ha recibido algún otro tratamiento oncológico, como radioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia.
- **Quimioterapia mantenimiento:** quimioterapia administrada tras un tratamiento en primera y/o segunda línea con el fin de prolongar una remisión.

INTRODUCCIÓN

Por su mecanismo de acción, el mantenimiento de la terapia con bevacizumab tras la progresión de la enfermedad a una primera línea de quimioterapia (QT) parece una opción atractiva, ya que podría contribuir a una mejora en la supervivencia de estos pacientes.

Existen resultados de estudios comparativos no aleatorizados que sugieren que dicha hipótesis podría ser acertada.

Para confirmar esta circunstancia se están llevando a cabo diversos estudios fase III, si bien sus resultados aún no están disponibles.

Hasta que la evidencia sea mayor, el mantenimiento de bevacizumab tras la progresión debería seguir siendo considerado como experimental, recomendándose la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos en marcha.

DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

Introducción

En los últimos años, la incorporación de los denominados fármacos biológicos al tratamiento del cáncer colorrectal ha supuesto una mejora significativa en el pronóstico de los pacientes con enfermedad avanzada. En concreto, la adición de bevacizumab a la quimioterapia se acompaña de una mejora significativa en la supervivencia de estos pacientes. Este beneficio se ha comprobado de forma consistente con diversos regímenes de quimioterapia, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa uniéndose selectivamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*). De forma muy resumida,

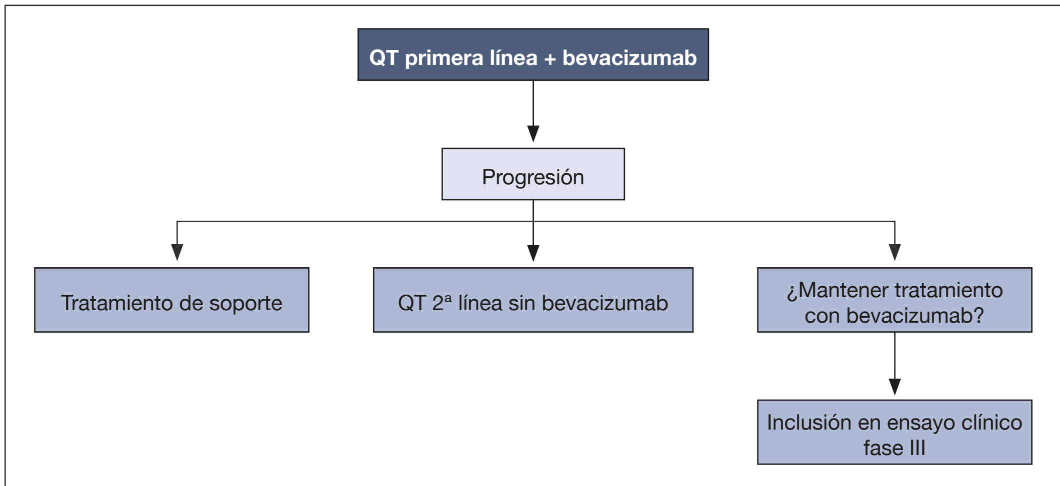


Figura 30-1. Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico tras progresión a regímenes de tratamiento que incluyen bevacizumab.

dicho factor actúa sobre los vasos existentes promoviendo su supervivencia y aumentando la permeabilidad vascular, estimulando además el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. El bloqueo de VEGF en modelos preclínicos se traduce de forma precoz en una regresión de la microvasculatura preexistente, *normalización* de los vasos tumorales aberrantes e inhibición de la formación de brotes vasculares y neovasos, circunstancias todas ellas fundamentales en el desarrollo y viabilidad de las micrometástasis. Es interesante destacar que estos efectos favorables revierten de forma precoz cuando se suspende la inhibición de VEFG, lo que aboga por mantener el tratamiento antiangiogénico hasta la progresión de la enfermedad.

Basándonos en el mecanismo de acción de la terapia antiangiogénica y en la evidencia acumulada en otras patologías como, por ejemplo, el cáncer de mama y la inhibición de HER-2, la hipótesis de mantener el tratamiento con bevacizumab más allá de una primera progresión a una terapia que contenga dicho fármaco es sin duda plausible y atractiva (Fig. 30-1).

Evidencia disponible

En el momento actual la evidencia disponible es limitada y se basa en los resultados de diversos estudios fase II y en estudios comparativos no aleatorizados.

En el estudio de Biomarcadores para la rápida identificación de Tratamiento Eficacia (BRiTE) se incluyeron 1.953 pacientes de froma prospectiva en 248 centros de los Estados Unidos. Se trataba de un estudio observacional en el que los pacientes fueron tratados con cualquier quimioterapia (a criterio del investigador) y bevacizumab. En los 1.445 pacientes en los que se documentó progresión de la enfermedad se ha realizado un análisis de supervivencia global en función del tratamiento recibido después de la primera progresión. En dicho subestudio, se observaron diferencias significativas en la supervivencia global entre los pacientes que no recibieron ningún tratamiento (n = 253, mediana de supervivencia global = 3,6 meses), los que recibieron quimioterapia de segunda línea sin bevacizumab (n = 531, mediana de supervivencia global = 9,5 meses) y los que fueron tratados con quimioterapia y bevacizumab (n = 642, mediana de supervivencia global = 19,2 meses). Estas diferencias suponen una reducción del riesgo de muerte del 52% a favor de mantener bevacizumab (*Hazard Ratio* [HR] 0,48; p < 0,001). En el análisis multifactorial la continuación con bevacizumab tras la progresión, junto con otros factores (el nivel en la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG], la localización del tumor primario, el tiempo hasta la primera progresión y una mejor respuesta obtenida en la primera línea), se correlacionó con la supervivencia de los pacientes. Cuando se ajustó en el análisis la influencia de estos otros factores pronósticos, el mantenimiento de bevacizumab conservó su significación (HR 0,49; p < 0,001).

En otro estudio prospectivo de diseño similar (ARIES), se han comunicado resultados parecidos, con diferencias en la supervivencia global entre los pacientes que no fueron tratados con bevacizumab tras la primera progresión (n = 336, mediana de supervivencia global = 7,5 meses) y los que

continuaron con bevacizumab en la segunda línea de tratamiento (n = 408, mediana de supervivencia global = 14,1 meses), con un HR 0,52 ($p < 0,001$) en el análisis multifactorial.

En ambos casos la tolerancia al tratamiento continuado con bevacizumab fue buena y únicamente se observó una mayor incidencia de hipertensión arterial (24% frente a 19%) entre los pacientes que continuaron con bevacizumab tras la progresión (probablemente debido a una exposición más prolongada al fármaco). Para el resto de los efectos adversos (perforación gastrointestinal, sangrado, proteinuria, alteraciones de la cicatrización, etc.) no se encontró una mayor incidencia en comparación con los pacientes en los que no se continuó con bevacizumab.

A pesar de que los resultados de ambos estudios son concordantes es necesario remarcar que se trata de estudios observacionales en los que la decisión de continuar o no con bevacizumab tras la primera progresión no fue aleatoria sino a criterio del investigador, por lo que el riesgo de sesgos en la selección de los pacientes es muy elevado. Probablemente los investigadores prefirieron continuar con bevacizumab en aquellos pacientes que hubiesen obtenido una respuesta mejor a la primera línea de tratamiento o presentasen un mejor estado general, mientras que resultaría menos probable continuar con dicho tratamiento en los pacientes con peor estado general o con enfermedades más agresivas o refractarias a la quimioterapia. Éstos y otros potenciales sesgos a la hora de seleccionar a los pacientes, inherentes a este tipo de estudio, podrían por sí solos explicar las diferencias observadas en la supervivencia.

Ensayos clínicos en marcha

Para aclarar esta cuestión y tratar de demostrar la hipótesis del beneficio de mantener bevacizumab tras la progresión se han puesto en marcha diversos estudios aleatorizados en fase III.

El estudio ML 18147 / AIO KRK 0504 es un estudio fase III multicéntrico en el que se han incluido 820 pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados con o sin bevacizumab tras la progresión en una primera línea que contenía dicho fármaco. La inclusión de pacientes comenzó en noviembre de 2005 y se ha completado recientemente. Se esperan resultados para finales de 2011.

El grupo *Southwest Oncology Group* (SWOG) está realizando otro estudio fase III (SWOG-S0600) en pacientes que han progresado con una primera línea basada en oxaliplatino, comparando la administración de irinotecan + cetuximab con o sin bevacizumab. El estudio comenzó en junio de 2007 y está prevista la inclusión de 1.260 pacientes. El reclutamiento aún no se ha completado.

El grupo italiano *Gruppo Oncologico Nord Ovest* (GONO) está llevando a cabo otro estudio de similares características (GONO-BEBYP-ASL607LIOM03) comparando la administración de una segunda línea basada en irinotecan con o sin bevacizumab en pacientes con progresión tras una primera línea con oxaliplatino y bevacizumab. La inclusión de pacientes comenzó en junio de 2008 y aún no se han completado los 262 pacientes previstos.

Aplicaciones prácticas

El mantenimiento de la terapia antiangiogénica tras la progresión a una primera línea de quimioterapia y bevacizumab representa una posible vía de mejora en la supervivencia para los pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Sin embargo, en el momento actual, la evidencia disponible al respecto es limitada y debe seguir siendo considerada experimental.

Desde un punto de vista práctico, la opción más recomendable es incluir a los pacientes en los ensayos clínicos en marcha, siempre que esto sea factible, o bien esperar a que los resultados de dichos estudios avalen esta estrategia de tratamiento.

Puntos clave

- El mantenimiento de la inhibición de VEGF tras una primera progresión de la enfermedad podría aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado.
- Dicha hipótesis se fundamenta en los resultados de diversos estudios comparativos que aún no han sido confirmados en estudios fase III aleatorizados.
- Hasta que dicha confirmación no se haya producido, la opción más recomendable es incluir pacientes en los estudios fase III que aún no hayan completado su reclutamiento.

Lecturas recomendadas

- Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. Curr Opin Genet Dev 2005;15:102-11.
- Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl; abstr 3596).
- Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. Cancer Res 2005; 65:671-80.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-44.
- Grothey A, Sugrue M, Purdie D et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). J Clin Oncol 2008;26:5326-34.
- Hedrick E, Kozloff M, Hainsworth J et al: Safety of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastátic colorrectal cancer: Updated results from a large observational registry in the US (BRiTE). J Clin Oncol 2006;24:155s (suppl; abstr 3536).
- Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE Study. J Clin Oncol 2006; 24:148S (suppl; abstr 3510).
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42.
- Inai T, Mancuso M, Hashizume H et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. Am J Pathol 2004;165:35-52.
- Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. Nat Med 2001;7:987-9.
- Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:3706-12.
- Kopetz S, Abbruzzese JL. Hidden Biases in an Observational Study of Bevacizumab Beyond Progression. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.2084; published online ahead of print at www.jco.org on March 2, 2009.
- Kozloff M, Hainsworth J, Badarinath S et al. Efficacy of bevacizumab plus chemotherapy as firstline treatment of patients with metastatic colorrectal cancer: Updated results from a large observational registry in the US (BRiTE). J Clin Oncol 2006;24:155s (suppl; abstr 3537).
- Rugo HS, Herbst RS, Liu G et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. J Clin Oncol 2005; 23:5474-83.
- Vosseler S, Mirancea N, Bohlen P, Mueller MM, Fusenig NE. Angiogenesis inhibition by VEGF receptor-2 blockade reduces stromal MMP expression, normalizes stromal tissue, and reverts epithelial tumor phenotype in surface heterotransplants. Cancer Res 2005;65:1294-305.

31 ¿Existen mecanismos de resistencia a los fármacos antiangiogénicos?

J. Sánchez-Rubio Ferrández

Definiciones

- **Angiogénesis:** proceso de formación de nuevos vasos a través del crecimiento y remodelado de una red vascular primitiva. En un estado fisiológico puede producirse en adultos en la cicatrización de las heridas y en la proliferación endometrial del ciclo menstrual y del embarazo. Desde el punto de vista patológico, se relaciona con el crecimiento tumoral y las metástasis, así como con enfermedades no cancerosas como la psoriasis y la artritis reumatoide.
- **Resistencia a fármacos:** estado de no-susceptibilidad o susceptibilidad disminuida al efecto de una concentración determinada de un fármaco, que en condiciones normales causa la inhibición del crecimiento o la muerte celular.

  La resistencia puede clasificarse como intrínseca (primaria) o adquirida (adaptativa o evasiva). La resistencia adquirida es percibida cuando un fármaco que es inicialmente efectivo para un fin terapéutico determinado deja de serlo.
- **Pericitos:** células perivasculares de soporte que comunican con las células endoteliales mediante contacto directo y por señalización paracrina. En el contexto fisiológico son responsables de la estabilización de los vasos sanguíneos maduros, de la maduración de la vasculatura en los procesos de neovascularización, de la supervivencia de las células endoteliales y de la limitación del tránsito celular a través de la pared vascular. En los tumores son menos abundantes que en los tejidos normales pero tienen importancia en el mantenimiento de la integridad y en la funcionalidad de los vasos tumorales.

Introducción

La angiogénesis o formación de nuevos vasos desempeña un papel crucial en el crecimiento tumoral así como en los mecanismos de invasión y metástasis. Los inhibidores de la vía del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*) han demostrado eficacia clínica en ciertos tipos de cáncer, pero no todos los pacientes experimentan beneficio y algunos que se benefician inicialmente desarrollan resistencia durante el tratamiento.

Los estudios preclínicos indican que la resistencia a los agentes anti-VEGF puede deberse a múltiples mecanismos de carácter tanto intrínseco como adaptativo.

Descripción del algoritmo

La angiogénesis es un proceso dinámico regulado por una serie de factores proangiogénicos y antiangiogénicos. El denominado cambio o *switch* al fenotipo angiogénico se produce cuando los mecanismos proangiogénicos predominan o sortean a los mecanismos reguladores negativos, lo que constituye el inicio del proceso maligno.

Entre los activadores angiogénicos se encuentran el VEGF, las metaloproteinasas de la matriz, el factor de crecimiento placentario (PlGF: *placental growth factor*), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF: *fibroblast growth factor*) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF: *hepatocyte growth factor*). Los inhibidores endógenos de la angiogénesis

incluyen las trombospondinas, la endostatina, la angiostatina y algunas interleucinas.

El aumento en la vascularización del tumor así como en la expresión tumoral de factores proangiogénicos se han asociado a estadios avanzados de la enfermedad y a un peor pronóstico.

La familia de receptores del VEGF juega un papel determinante en la angiogénesis tumoral (Fig. 31-1).

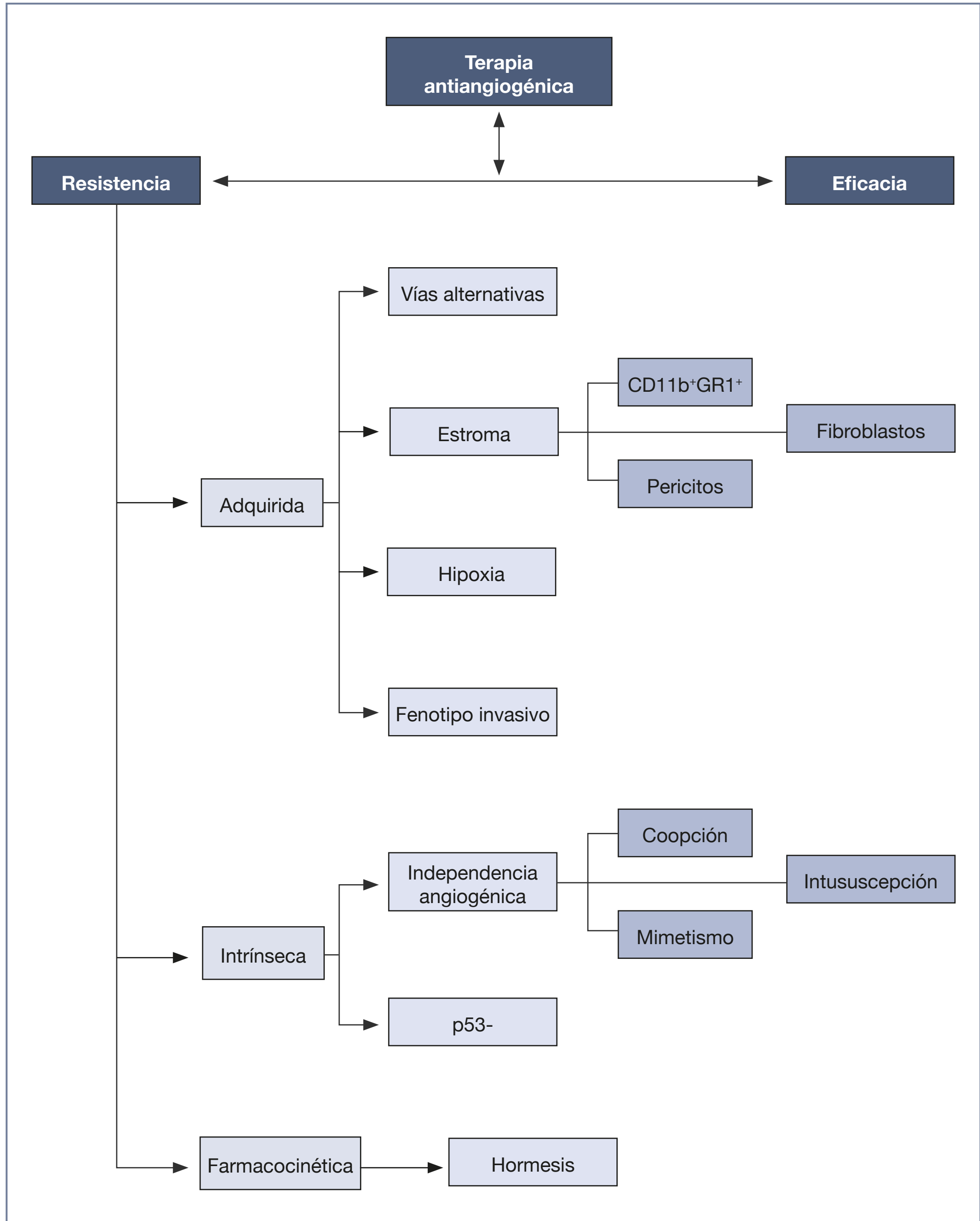


Figura 31-1. Mecanismos de resistencia a la terapia antiangiogénica.

Vía de señalización del factor de crecimiento vascular

El VEGF estimula las células endoteliales quiescentes para su división y la formación de nuevos vasos. La unión de este ligando a sus receptores, inicia una cascada de señalización que regula la mitogénesis y la migración de las células endoteliales, el remodelado de la matriz extracelular, el incremento de la permeabilidad vascular, el mantenimiento y la supervivencia de la nueva vasculatura y la quimiotaxis.

La familia VEGF engloba 6 glicoproteínas estructuralmente homólogas denominadas VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y PlGF. Estos ligandos ejercen sus efectos a través de su unión a receptores específicos cuya diversidad incrementa, aún más si cabe, la complejidad del proceso angiogénico.

Terapia antiangiogénica

Desde que en la década de los setenta se descubriera el papel de la angiogénesis en el desarrollo tumoral, su utilización como diana terapéutica ha permitido el desarrollo de distintas estrategias de tratamiento.

Actualmente están aprobados para su uso: un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF (bevacizumab) y dos inhibidores de tirosincinasa (sorafenib y sunitinib) dirigidos, entre otros, contra los receptores del VEGF y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR: *platelet-derived growth factor receptor*). Estos fármacos han demostrado su utilidad en diversos tipos de tumores como el colorrectal, el de mama, el renal, el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma hepatocelular, el *gastrointestinal stromal tumor* (GIST) y otros. Por otro lado, otros dos inhibidores de la vía del VEGF, el pegaptanib y el ranibizumab, han sido aprobados para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.

En los inicios del desarrollo de este tipo de terapia, dada la estabilidad genética de las células endoteliales, la comunidad científica teorizó sobre la escasa probabilidad de aparición de resistencias debido al bajo potencial de mutación de dichas células. Desgraciadamente, los estudios clínicos desarrollados posteriormente han demostrado que los fármacos inhibidores de la vía del VEGF no consiguen respuestas clínicas duraderas en la mayoría de los pacientes y que, por tanto, el fenómeno de la resistencia también afecta a este tipo de terapia.

Se han propuesto diferentes mecanismos que explican la aparición de resistencia a la terapia antiangiogénica, tanto de tipo adaptativo o evasivo (mecanismos del tumor para permitir la neovascularización o disminuir la dependencia de la angiogénesis en presencia de estos fármacos) como intrínsecos (condiciones preexistentes en el tumor que impiden el efecto beneficioso de la terapia).

Mecanismos de resistencia adaptativa

En este tipo de resistencia, el tumor se adapta a la presencia de fármacos antiangiogénicos mediante mecanismos de evasión del bloqueo terapéutico que estos producen. Es, por tanto, un mecanismo indirecto, pues mientras que vías alternativas mantienen el tratamiento tumoral, las dianas terapéuticas del fármaco continúan inhibidas.

Sobrerregulación de mecanismos proangiogénicos alternativos

El VEGF y sus receptores están implicados en las principales vías de señalización que constituyen la diana de los fármacos antiangiogénicos. Estos medicamentos ejercen su actividad bloqueando ciertos factores o receptores específicos, pero ninguno bloquea de manera global la cascada de señalización. De esta forma, la estimulación del proceso angiogénico puede continuar por otras vías paralelas a las que están inhibidas.

Por lo tanto, si sólo se seleccionan aquellos factores que se expresan en alto grado como objetivos de la terapia antiangiogénica, otras dianas importantes pueden pasar inadvertidas.

Así, por ejemplo, aunque de la unión de VEGF-A al receptor VGFR2 resulta la señal angiogénica más eficiente, otros miembros de la familia VEGF son capaces de la activación del receptor. Por lo tanto, cuando un factor o una vía de estimulación son bloqueados, el resto puede compensar su funcionamiento.

Por ejemplo, el tratamiento de tumores pancreáticos Rip1-Tag2 con un antagonista del receptor VEGFR2 provoca una respuesta tumoral transitoria seguida de recrecimiento por sobrerregulación del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF1 y FGF2), efrina A1 y A2, así como angiopoyetina 1.

De manera similar, los pacientes con glioblastoma tratados con anti-VEGFR no-respondedores presentaron niveles incrementados de factores angiogénicos como el FGF2, el factor derivado de células estromales (SDF1: *stromal cell-derived factor 1*) y de células endoteliales circulantes.

El uso de *cócteles* de diferentes fármacos antiangiogénicos puede resultar una estrategia válida para prevenir la redundancia de la señal angiogénica en las células endoteliales asociadas al tumor. Así en xenotrasplantes de carcinoma de células renales humano, la combinación de la terapia anti-VEGF con tumstatina, un inhibidor endógeno de la angiogénesis, provocó un retraso significativo del crecimiento tumoral, mientras que ambos agentes por separado indujeron una respuesta menor.

Contribución de las células estromales a la resistencia a las terapias antifactor de crecimiento vascular

El microambiente tumoral posee una compleja mezcla de células estromales que incluye fibroblastos, pericitos, células mesenquimales y hematopoyéticas.

Existe un alto grado de evidencia que demuestra que estas células juegan un papel determinante en la tumorigénesis y en la angiogénesis. La comunicación cruzada entre las células tumorales y distintos tipos de células estromales a través de citocinas regula el crecimiento tumoral.

La hipoxia resultante de la regresión vascular inducida por los fármacos antiangiogénicos produce un aumento de las células derivadas de la médula ósea (CDMO). Estas células proporcionan factores proangiogénicos y metaloproteinasas de la matriz (MMP: *matriz metalloproteinase*) e incluso pueden incorporarse directamente a los nuevos vasos en formación.

En modelos animales, las MMP han demostrado contribuir significativamente a la carcinogénesis y a la angiogénesis. Sin embargo, los ensayos clínicos con inhibidores de las MMP han resultado negativos.

Estudios recientes indican que cuando la vía del VEGF se inhibe, algunas células estromales proporcionan factores de crecimiento alternativos que sostienen la formación de nuevos vasos.

Células mieloides CD11b$^+$Gr1$^+$

Los tumores resistentes a terapias anti-VEGF se asocian a un aumento en las células CD11b$^+$Gr1$^+$ circulantes así como a la infiltración tumoral de éstas, que son capaces de promover el crecimiento, la invasión y la angiogénesis tumoral.

Por otro lado, las células CD11b$^+$Gr1$^+$ asociadas a tumores resistentes sobreexpresan el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF: *granulocyte colony-stimulating factor*) y Bv8, un factor de crecimiento de endotelio vascular. G-CSF promueve la expresión de Bv8 en las células CD11b$^+$Gr1$^+$, el cual promueve la angiogénesis tumoral.

Fibroblastos del estroma

Los fibroblastos estromales pueden modular la respuesta a los fármacos anti-VEGF. Se ha comprobado que los fibroblastos asociados a tumores resistentes a estas terapias son capaces de promover el crecimiento tumoral al inducir la angiogénesis de manera independiente de las células cancerosas. Esto puede deberse a la sobreexpresión de genes proangiogénicos como *PDGF-C, Angptl-2 y COX-2.*

PDGF-C desempeña diferentes papeles en la tumorigénesis y dependiendo del contexto puede comportarse como un estimulador autocrino del crecimiento tumoral, como un factor angiogénico derivado de tumor o de fibroblastos o como quimiotáctico para células estromales.

Así la combinación de antagonistas del VEGF con inhibidores de la señal del receptor del PDGF puede resultar de utilidad en tumores resistentes, aunque estudios recientes sugieren que dicha asociación puede conllevar una toxicidad inaceptable.

Pericitos

Los pericitos son las células de soporte periendotelial de la microvasculatura y son responsables de la supervivencia de los vasos sanguíneos tumorales.

La inhibición de la señal del VEGF produce una reducción sustancial de la vasculatura tumoral, pero algunos vasos permanecen funcionales, en particular vasos finos y estrechamente cubiertos por pericitos.

Las células endoteliales inducen el reclutamiento de pericitos para autoprotegerse. Este hecho ha sido constatado, por un lado, porque los vasos tumorales que carecen de un adecuado recubrimiento de pericitos son más vulnerables a la inhibición del VEGF y, por otro lado, porque los pericitos expresan niveles elevados de VEGF y otros factores que promueven la supervivencia de las células endoteliales.

Debido a esto, la doble diana terapéutica sobre las células endoteliales y los pericitos se ha propuesto como una posible estrategia de tratamiento más eficaz. Sin embargo, en estudios preclínicos recientes la ausencia de pericitos no aumentó la sensibilidad del tumor al bloqueo de la vía del VEGF. Además, la pérdida de la cobertura de pericitos puede afectar la integridad de la vasculatura y, por tanto, permitir el paso de células tumorales a la circulación sistémica, favoreciendo las metástasis.

Hipoxia

La terapia antiangiogénica, al dirigirse contra las células endoteliales, produce hipoxia que a su vez afecta a las células tumorales. Bajo estas condiciones se produce una acumulación del factor inducible por

hipoxia-1 (HIF-1α: *hypoxia-inducible factor 1, alpha subunit*) que transactiva cientos de genes, incluyendo los de varios factores y receptores angiogénicos. Por otro lado la hipoxia inhibe la secreción de factores antiangiogénicos como la trombospondina-1.

Este mecanismo compensatorio permite al tumor soslayar el efecto de la terapia y, por otro lado, estos mecanismos compensatorios se han relacionado en estudios preclínicos con un aumento de la agresividad y de la capacidad invasiva tumoral.

Aumento de la capacidad invasiva

Se ha demostrado en numerosos estudios que los inhibidores de la vía del VEGF suprimen el crecimiento tumoral primario y metastásico. Sin embargo, hallazgos en modelos animales sugieren que en ciertas circunstancias este bloqueo puede resultar en un fenotipo invasivo, así como en una diseminación aumentada y en la aparición de metástasis a distancia.

Así, la administración a ratones sanos de inhibidores del VEGF, previamente a la inoculación de células cancerosas, condiciona una mayor agresividad de las éstas y una menor supervivencia.

Una posible explicación sería que los tumores aumentaran la actividad de un programa de invasión preexistente que anteriormente no era la fuerza impulsora del crecimiento tumoral, dada la existencia de la angiogénesis. Otra posibilidad es la activación de un programa de crecimiento invasivo diferente del que aparece espontáneamente durante el desarrollo tumoral normal.

Los mecanismos subyacentes aún no se conocen con exactitud pero podrían estar relacionados con la selección de clones celulares más agresivos por las condiciones de hipoxia, el reclutamiento de CDMO angiocompetentes y la utilización de la vasculatura preexistente.

Sin embargo, la teoría del fenotipo invasivo no se ha constatado en estudios clínicos. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio que evaluó el efecto de la adición de bevacizumab a la quimioterapia en el contexto de la adyuvancia en el cáncer de colon. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al número de pacientes con recurrencia, la supervivencia después de la recaída, ni en el número o distribución de los sitios metastásicos. Estos datos, por tanto, contradicen el desarrollo de un fenotipo más agresivo debido a la terapia antiangiogénica.

Mecanismos intrínsecos de resistencia

En los ensayos con bevacizumab, sorafenib y sunitinib se ha comunicado un número pequeño de pacientes que no obtuvieron un beneficio clínico ni tan siquiera transitorio.

Aunque esta resistencia podría reflejar mecanismos de adaptación rápidos, puede ocurrir que algunos tumores presenten resistencia preexistente por la presión del microambiente tumoral durante el desarrollo premaligno y la progresión.

La resistencia intrínseca probablemente implique mecanismos celulares y moleculares similares a los descritos en la resistencia evasiva, como la preexistencia de múltiples señales proangiogénicas redundantes o infiltración por células $CD11b^{+}Gr1^{+}$.

Crecimiento tumoral independiente de la angiogénesis

El crecimiento tumoral inicial no siempre depende de la angiogénesis sino que existen otros mecanismos que pueden asegurar el desarrollo del tumor.

Coopción vascular

Este fenómeno consiste en el crecimiento de las células tumorales en torno a vasos preexistentes del tejido normal, obteniendo de ellos todos los nutrientes y el oxígeno necesarios para la posterior proliferación sin necesitar la formación de nueva vasculatura.

Los tumores y las metástasis pueden originarse como una masa avascular inicial que utiliza la red vascular del huésped. La regresión posterior de esta vasculatura inicial que irriga el centro del tumor puede entenderse como un mecanismo de defensa del huésped y está regulada por las angiopoyetinas. Desgraciadamente, las células tumorales son rescatadas por la angiogénesis desarrollada en la periferia del tumor.

Angiogénesis por intususcepción

El proceso angiogénico normal se produce por la aparición de *brotes* (*sprouting angiogenesis*) debido a la proliferación de las células endoteliales, su migración y su maduración para formar nuevos vasos.

De manera alternativa y en ausencia de VEGF los vasos pueden escindirse (*intussusceptive angiogenesis*) en dos nuevos vasos mediante la formación de un pilar transluminal. Este proceso no requiere la proliferación endotelial, lo que le confiere una extraordinaria rapidez y se ha asociado con un peor pronóstico en varios tipos de cáncer.

Los anticuerpos anti-VEGF pueden inhibir la angiogénesis *por brotes* pero no este segundo mecanismo, ya que no depende de la proliferación celular.

Mimetismo vasculogénico

Este proceso de plasticidad vascular ocurre fundamentalmente en tumores agresivos en cuyas células

se produce una desdiferenciación hacia el fenotipo endotelial y se disponen formando estructuras tubulares.

Este mecanismo, descrito por primera vez en melanomas, proporciona a las células tumorales una vía circulatoria secundaria independiente de la angiogénesis. Aunque varias moléculas (PI3 cinasa, cadherina-VE, efrina A2, etc.) parecen tener un papel funcional, el mecanismo subyacente de este modo de resistencia continúa sin estar bien establecido. La angiogénesis y el mimetismo vasculogénico podrían no compartir vías de señalización, por lo que, a diferencia de otras formas de vascularización tumoral, el mimetismo no sería inhibido por la terapia antiangiogénica, que podría incluso inducirla como un mecanismo de escape tumoral para mantener su crecimiento.

Gen p53

Las células tumorales deficientes en el gen supresor p53 presentan una tasa disminuida de apoptosis bajo condiciones de hipoxia y, por lo tanto, una menor dependencia del suministro vascular. En modelos animales se ha comprobado que este tipo de tumores ($p53^{-/-}$) ofrece una menor respuesta a la terapia antiangiogénica ya que, aunque estos fármacos actúan sobre las células endoteliales que son genéticamente estables, las alteraciones genéticas del tumor pueden reducir su propia dependencia vascular.

Sin embargo, un estudio retrospectivo realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no encontró asociación entre la presencia de mutación en p53 y la supervivencia en los pacientes tratados con bevacizumab.

Mecanismos farmacocinéticos

Hormesis

La naturaleza de la relación dosis-respuesta de un fármaco es en general de carácter sigmoideo. Por ello, los pacientes con cáncer normalmente son tratados con la máxima dosis tolerada para maximizar la probabilidad de erradicar las células tumorales con una toxicidad asumible.

Sin embargo, algunos fármacos anticancerígenos siguen modelos de hormesis en los cuales la relación dosis-respuesta es bifásica. Las curvas dosis-respuesta en este caso pueden tener forma de campana (aparece estimulación a dosis bajas y se pierde a dosis altas), de "U" (las bajas concentraciones del fármaco tienen un efecto inhibitorio que se pierde a altas concentraciones) o de "J" (efecto inhibitorio a baja concentración y estimulador a altas concentraciones).

Aunque no existe evidencia disponible de este fenómeno en los inhibidores de la vía del VEGF, varias moléculas relacionadas con la angiogénesis presentan estos tipos de curvas (endostatina, trombospondina, etc.).

El desarrollo de nuevas terapias antiangiogénicas, así como el establecimiento de los esquemas óptimos de tratamiento, deberán tener en consideración la importancia potencial de este mecanismo de resistencia farmacocinético.

Aplicaciones prácticas

La comprensión de los mecanismos de resistencia a la terapia antiangiogénica permite el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento. Así, existen varios fármacos en desarrollo dirigidos contra dianas terapéuticas diferentes a las disponibles actualmente. Por otro lado, puede esperarse que la combinación de varios agentes antiangiogénicos o la utilización de fármacos multidiana que controlen distintos mecanismos del proceso de formación de nuevos vasos sean más efectivos para el tratamiento del cáncer, soslayando los problemas de resistencia

El desarrollo de biomarcadores que permitan seleccionar los pacientes con mayor probabilidad de beneficio clínico para una terapia concreta será de vital importancia en el futuro.

Puntos clave

- La angiogénesis desempeña un papel primordial en el crecimiento tumoral así como en la invasión y las metástasis.
- Los inhibidores de la vía del VEGF han demostrado ejercer un beneficio clínico en varios tipos de cáncer. Sin embargo, en ocasiones los pacientes progresan tras una respuesta inicial, reflejando la existencia de mecanismos de *resistencia evasiva*. Por otro lado algunos pacientes no obtienen un beneficio clínico tangible, demostrando la existencia de *resistencia intrínseca*.

PUNTOS CLAVE

- La resistencia evasiva incluye múltiples mecanismos interrelacionados. Entre ellos destacan la revascularización por sobrerregulación de vías de señalización alternativas, el efecto proangiogénico de las células estromales y el aumento de la capacidad invasiva.
- Los mecanismos de resistencia intrínseca pueden ser similares a los adaptativos pero se caracterizan por ser preexistentes en el tumor. Además, el crecimiento tumoral puede producirse independientemente del proceso angiogénico habitual a través de la *coopción* vascular, el mimetismo vasculogénico y la angiogénesis por *intususcepción.*

LECTURAS RECOMENDADAS

- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol 2010;29:11-6.
- Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. Cancer Cell 2007;11:83-95.
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. Nat Rev Cancer 2008;8:592-603.
- Blagosklonny MV. Antiangiogenic therapy and tumor progression. Cancer Cell 2004;5:13-7.
- Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. Cancer Cell 2005;8:299-309.
- Crawford Y, Ferrara N. Tumor and stromal pathways mediating refractoriness/resistance to anti-angiogenic therapies. Trends Pharmacol Sci 2009;30:624-30.
- Crawford Y, Kasman I, Yu L et al. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. Cancer Cell 2009;15:21-34.
- Eikesdal HP, Sugimoto H, Birrane G et al. Identification of amino acids essential for the antiangiogenic activity of tumstatin and its use in combination antitumor activity. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:15040-5.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971;285:1182-6.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol. 2005;23:1011-27.
- Hillen F, Griffioen AW. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. Cancer Metastasis Rev 2007;26:489-502.
- Ince WL, Jubb AM, Holden SN et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. J Natl Cancer Inst 2005;97:981-9.
- Kerbel RS. A cancer therapy resistant to resistance. Nature. 1997;390:335-6.
- Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, Carmeliet P. Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: antiangiogenesis revisited. Cancer Cell 2009;15:167-70.
- Nisancioglu MH, Betsholtz C, Genové G. The absence of pericytes does not increase the sensitivity of tumor vasculature to vascular endothelial growth factor-A blockade. Cancer Res 2010;70:5109-15.
- Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. Cancer Cell 2009;15:220-31.
- Raza A, Franklin MJ, Dudek AZ. Pericytes and vessel maturation during tumor angiogenesis and metastasis. Am J Hematol 2010;85:593-8.
- Reynolds AR. Potential relevance of bell-shaped and u-shaped dose-responses for the therapeutic targeting of angiogenesis in cancer. Dose Response 2010;8:253-84.
- Yu JL, Rak JW, Coomber BL, Hicklin DJ, Kerbel RS. Effect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. Science 2002;295:1526-8.

32

Riesgo perioperatorio de bevacizumab, cetuximab y otros agentes para la hepatectomía

A. Ruiz Casado, V. M. Castellano Megías y F. Pereira Pérez

DEFINICIONES

- **Esteatohepatitis:** hepatitis caracterizada por esteatosis (acumulación de vacuolas grasas dentro del citoplasma hepatocitario) con inflamación lobulillar, balonización de hepatocitos, hialina (Mallory) y fibrosis pericelular. Cuando la esteatohepatitis no alcohólica *(non alcoholic steatohepatitis, NASH)* es secundaria a quimioterapia se conoce también con las siglas CASH *(chemotherapy-associated statohepatitis)*. Se ha puesto en relación con el irinotecan.
- **Síndrome de obstrucción sinusoidal:** desorden vascular que comprende dilatación y congestión sinusoidal, fibrosis perisinusoidal, trombosis y fibrosis de las venas centrolobulillares y necrosis hepatocelular. Cursa clínicamente con hipertensión portal, ascitis, hiperbilirrubinemia e insuficiencia hepática. Se ha puesto en relación con el oxaliplatino.
- **Reactive oxygen species (ROS):** son moléculas químicamente reactivas que contienen oxígeno. Aumentan en períodos de estrés y podrían dar lugar a daño celular: estrés oxidativo.

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes cambios a los que hemos asistido en los últimos años es la incorporación de la cirugía hepática como elemento adicional en el tratamiento integral del cáncer de colon metastásico. Aunque la cirugía hepática no se ha evaluado nunca de forma prospectiva y aleatorizada, varias series han demostrado de forma consistente supervivencias significativas a largo plazo tras la resección completa, lo que apoya este abordaje. Se ha pasado de realizar hepatectomías en metástasis únicas y metacrónicas, a realizar cirugías casi heroicas en pacientes con hígados inicialmente irresecables, tras la administración de tratamientos de quimioterapia (QT), ahora llamada *de conversión*. Esta administración de quimioterapia de manera previa a la cirugía es cada vez más frecuente. También se dispone de tratamientos facilitadores en casos extremos, como puede ser la radiofrecuencia y estrategias como la embolización o la cirugía en dos tiempos. Lamentablemente, esto se ha visto acompañado por la aparición de nuevas complicaciones, máxime tras la adición a la quimioterapia de nuevos fármacos, con mecanismos de acción complejos, que podrían interferir en el proceso perioperatorio. No es posible analizar el impacto de las terapias biológicas sin considerar el de la quimioterapia, ya que es excepcional su uso en monoterapia. En cualquier caso, los datos que se revisan en este capítulo proceden fundamentalmente de series revisadas retrospectivamente en centros y en pacientes muy seleccionados. Por tanto, estas hipótesis planteadas deberían someterse a evaluación en estudios prospectivos e idealmente aleatorizados, con definiciones estandarizadas para las complicaciones quirúrgicas.

DESCRIPCIÓN DEL ALGORITMO

Complicaciones quirúrgicas

Se ha propuesto clasificar las complicaciones quirúrgicas en función no de la estancia hospitalaria sino de las consecuencias terapéuticas, a saber, que requiera un ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), que afecte al sistema nervioso central (SNC) o que supongan un trastorno o una discapacidad a largo

plazo. Obviamente, la subjetividad en la valoración es siempre una limitación. Esto se entiende perfectamente si pensamos en un absceso intraabdominal que puede manejarse con antibióticos, drenaje o relaparotomía, dependiendo del hospital y de los recursos disponibles (como puede ser la radiología intervencionista). Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de las complicaciones quirúrgicas, con el fin de ser utilizada en investigación clínica, más sencilla, pero adaptable en función del ensayo (Tabla 32-1).

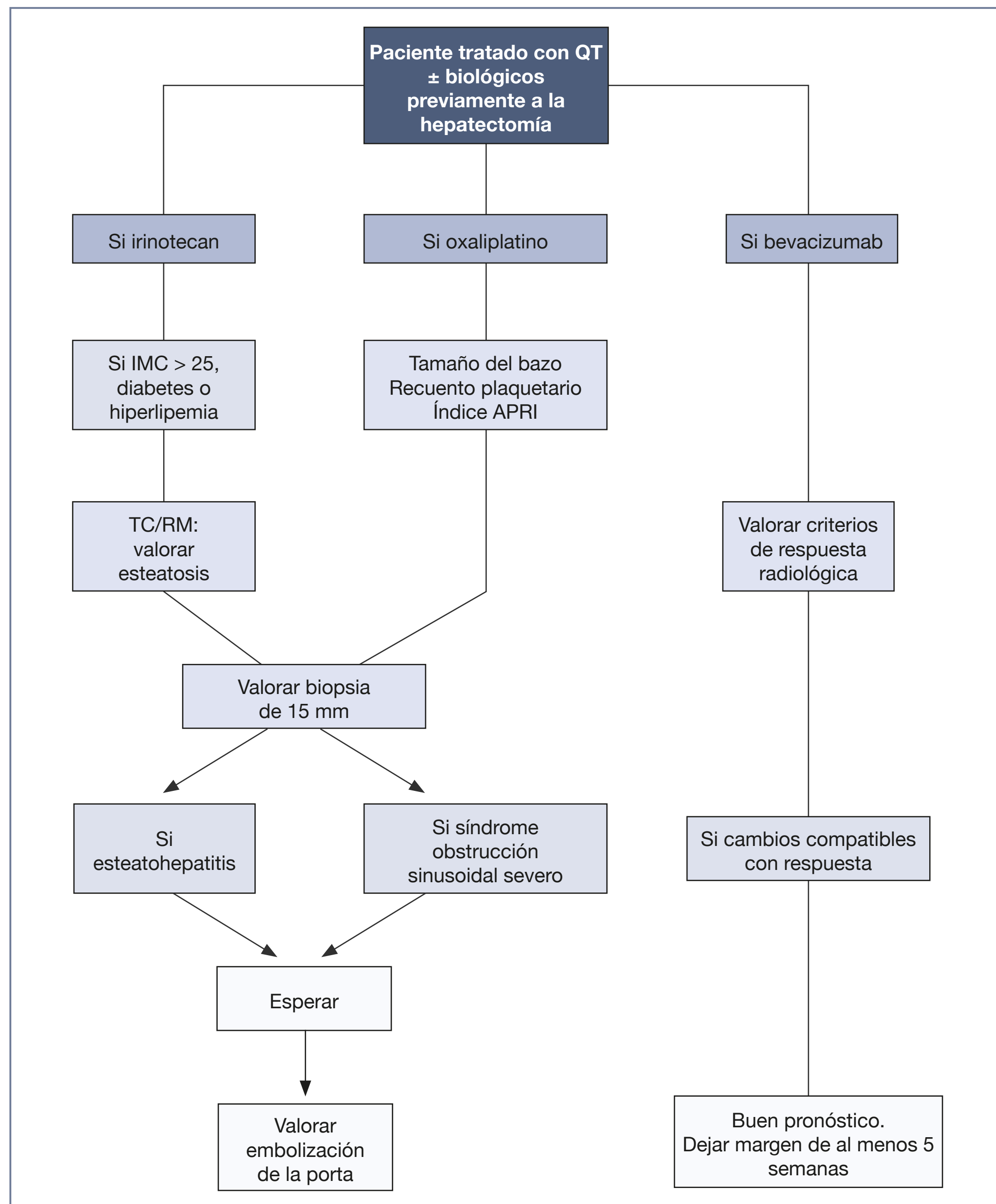


Figura 32-1. Valoración del daño hepático tras neoadyuvancia y manejo del riesgo perioperatorio.

APRI: índice *AST to platelet ratio index* o razón entre AST y plaquetas.

Tabla 32-1. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas (adaptado de Dindo et al.)	
Grado I **Leve**	Complicación media. Requiere sólo procedimientos invasivos menores que pueden hacerse en la planta, tales como la inserción de catéteres, los catéteres urinarios o las sondas nasogástricas y el drenaje de las heridas infectadas. Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico o intervención (quirúrgica, endoscópica o radiológica). Permite el uso de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
Grado II **Moderado**	Requiere tratamiento farmacológico con otros fármacos diferentes a los especificados en el grupo I. Se incluyen transfusiones y nutrición parenteral total.
Grado III **Grave**	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
Grado IV **Muerte**	Muerte.

Aunque las mejoras técnicas en cirugía hepática han permitido ampliar muchísimo las indicaciones, incluyendo pacientes con escasa reserva hepática o con daño inducido por quimioterapia, sigue presente el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria y muerte. Las variables que se utilizan para estimar el pronóstico de los pacientes operados incluyen la presencia de ascitis, encefalopatía, tiempo de protrombina e hiperbilirrubinemia. Obviamente estos parámetros evolucionan en función del tiempo transcurrido desde la cirugía –mostrando más alteración los primeros días– y algunos se ven interferidos por eventos del perioperatorio como es el caso de la encefalopatía por los fármacos, la ascitis por la extensión de la linfadenectomía y la hipoalbuminemia por la hemodilución y la desnutrición. Aunque no supone en absoluto una recomendación definitiva, se ha propuesto una regla pronóstica fácil de recordar que es el criterio 50-50 al día 5. Se estima que la asociación de una actividad de protrombina del 50%, con una bilirrubina de 50 µmol/min (equivale a 3 mg/dL) a los 5 días de la cirugía, predice un 100 % de morbilidad y un 50% de mortalidad y obligaría a buscar activamente una peritonitis bacteriana, una neumonía o a descartar trombosis portal.

Efecto de la quimioterapia sobre el hígado

Se puede decir que hay dos grandes categorías de daño hepático asociado a la quimioterapia: el hígado graso no alcohólico y el daño sinusoidal. El primero con afectación de los hepatocitos y el segundo con daño en el endotelio sinusoidal (vascular). La quimioterapia dificulta la oxidación mitocondrial conduciendo a la producción de ROS, a la expresión del receptor de Fas ligando y a la inducción de citocinas (Fig. 32-1).

Conceptos previos: esteatosis, esteatohepatitis y síndrome de obstrucción sinusoidal

La epidemia de obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico han llevado a una prevalencia incrementada de hígado graso no alcohólico, que afecta a 10-24% de la población general y a 58-74% de personas con un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 o más. La *esteatosis* hepática, que consiste en la acumulación de vacuolas grasas dentro del citoplasma, se valora cualitativamente por el tamaño de las gotas (microesteatosis y macroesteatosis). Se ve en la tomografía computarizada (TC) como un hígado hipodenso y se define radiológicamente como la atenuación de 40 unidades Hounsfield o falta de realce de la grasa hepática. La resonancia magnética (RM) es más exacta en la predicción de la esteatosis, particularmente en individuos con IMC de 30 kg/m^2 o más. La cuantificación de la esteatosis hepática en secciones histológicas es dependiente del observador, no reproducible y no se correlaciona con la estimación computarizada (Fig. 32-2).

No se conoce del todo el fenómeno de progresión de la esteatosis a la *esteatohepatitis no alcohólica* y se ha propuesto un mecanismo en dos fases. En la primera fase, una enfermedad como la resistencia a la insulina lleva a un exceso de ácidos grasos en los hepatocitos que resulta en la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria y en la producción de ROS. Los hepatocitos esteatósicos son más vulnerables a la segunda fase del daño, como sería la toxicidad inducida por la QT, que conduciría a una futura generación de ROS y daño directo a la mitocondria. Con la capacidad oxidativa de las mitocondrias dañada, los sistemas de oxidación de ácidos grasos extramitocondriales se activan en los microsomas y en los peroxisomas, conduciendo a la producción de más

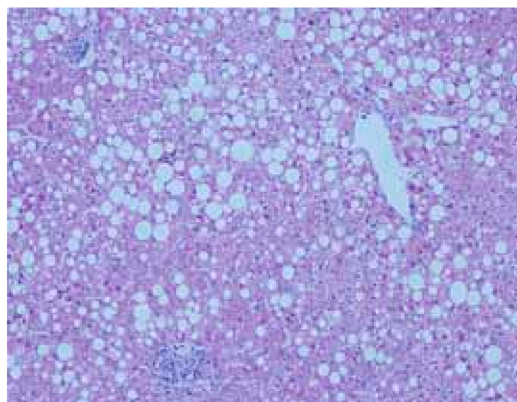


Figura 32-2. Esteatosis hepática de predominio macrovacuolar en hígado sin fibrosis (tricrómico de Masson).

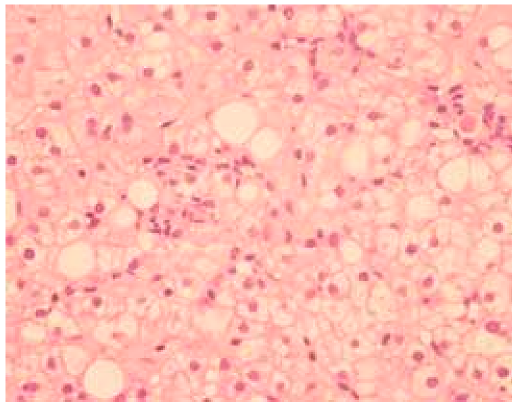


Figura 32-3. Esteatohepatitis: en la imagen puede observarse esteatosis, hepatocitos vegetaloides y balonizados, seudohialina, escaso infiltrado inflamatorio y un hepatocito apoptótico (hematoxilina-eosina).

ROS. La acumulación de ROS en hepatocitos induciría la peroxidación de los lípidos de la membrana celular o una cascada de citocinas proinflamatorias y la expresión del receptor de muerte de Fas ligando causando la muerte celular *fratricida*. La esteatohepatitis no es fácil de identificar mediante técnicas de imagen. La biopsia es el método diagnóstico definitivo, ya que los métodos de imagen no pueden diferenciar esteatosis de esteatohepatitis (Fig. 32-3). Incluso se propone la biopsia guiada por laparoscopia. Los hallazgos inespecíficos en la laparoscopia que sugieren esteatohepatitis son: la hepatomegalia, la grasa en el ligamento redondo y las depresiones blancas o amarillentas en la superficie del hígado.

El daño sinusoidal comprende desde la dilatación sinusoidal al *síndrome de obstrucción sinusoidal* (SOS), también conocido como enfermedad veno-oclusiva, que puede asociarse a la remodelación del parénquima en forma de hiperplasia nodular regenerativa. Puede cursar con hipertensión portal, ascitis, hiperbilirrubinemia e insuficiencia hepática. El evento inicial es el daño a las células del endotelio sinusoidal, que permite la extravasación de los eritrocitos al espacio subendotelial de Disse (espacio perisinusoidal). Las células del endotelio sinusoidal y los eritrocitos embolizan en los sinusoides y bloquean la salida venosa, resultando en congestión hepática y dilatación sinusoidal. Frecuentemente se produce fibrosis perisinusoidal. Las vénulas centrales pequeñas también se lesionan y sufren cambios fibro-obliterativos, de ahí el término de enfermedad veno-oclusiva para esta condición (Fig. 32-4). El síndrome de obstrucción sinusoidal hepático o enfermedad veno-oclusiva se caracteriza principalmente, por tanto, por la lesión y la dilatación sinusoidal, la fibrosis oclusiva de las venas centrolobulillares y la necrosis hepatocelular secundaria; esta necrosis puede ser desde muy leve a severa respetando únicamente a los hepatocitos periportales. Los pacientes con enfermedad veno-oclusiva tienen altos niveles de endotelina 1, de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor)* y de activador 1 del plasminógeno. La endotelina 1 media la constricción sinusoidal y agrava la impedancia al flujo venoso. En roedores, el VEGF condiciona una circulación esplácnica hiperdinámica e hipertensión portal y el activador 1 del plasminógeno es una causa en el desarrollo de la trombosis

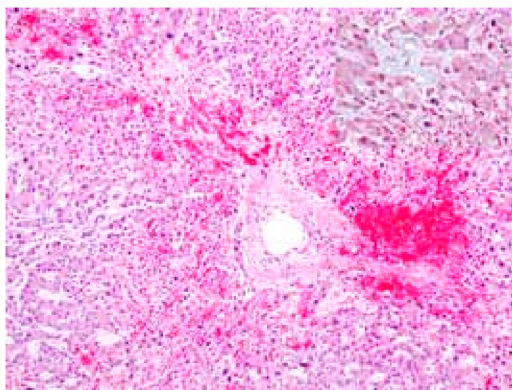


Figura 32-4. Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva): vena central parcialmente obliterada y dilatación sinusoidal con congestión, hemorragia y necrosis hepatocitaria pericentral (hematoxilina-eosina). En la esquina superior derecha, detalle que muestra la fibrosis perisinusoidal (tricrómicro de Masson).

venosa hepática. El SOS se describió originalmente en Jamaica en bebedores de un tipo de té y luego se hizo bien conocido entre los oncólogos por aparecer como complicación en los tratamientos con altas dosis de quimioterapia muy utilizadas en los años 90.

Quimioterapia para cáncer de colon y hepatotoxicidad

Hay tres fármacos citotóxicos con actividad indudable en el cáncer de colon: el oxaliplatino, el irinotecan y el 5-fluorouracilo (incluyendo las fluoropirimidinas orales). Existe evidencia radiográfica de esteatosis en 30-47% de los pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU), pero la relación causal y los mecanismos asociados no están demostrados (al ser la esteatosis una condición muy prevalente). El 5-FU se asocia con colapso de la membrana mitocondrial y una reducción en el potencial de membrana que podría dificultar la oxidación de los ácidos grasos y llevar a la acumulación de ROS dentro del hepatocito. El 5-FU también se asocia con la generación de ROS por los enzimas microsomales del p450. Además el 5-FU se metaboliza a catabolitos como la fluoro-β alanina, que podría disminuir la capacidad de los hepatocitos para metabolizar sustancias como los fármacos y los lípidos. Por su parte, el oxaliplatino se asocia con un mayor riesgo de lesiones vasculares (síndrome de obstrucción sinusoidal) mientras que el irinotecan se asocia con riesgo de esteatosis y esteatohepatitis.

En el estudio más largo que se ha publicado sobre daño hepático asociado a quimioterapia, irinotecan se asoció con el desarrollo de esteatohepatitis en el 12% de pacientes con IMC menor de 25 kg/m^2 y en el 25% de pacientes con IMC de 25 kg/m^2 o más. Esta asociación entre irinotecan y esteatohepatitis se ha confirmado en otros estudios, pero también se ha puesto en duda por algunos autores posteriormente. Sólo se dispone de datos procedentes de revisiones retrospectivas, lo que siempre conlleva muchos sesgos. No se conocen bien las bases moleculares para esta asociación, pero cabe resaltar que el irinotecan es un precursor del metabolito lipofílico SN-38 y se inactiva por medio del metabolismo oxidativo por los enzimas microsomales del p450. La esteatosis no se asoció con mayor morbimortalidad, aunque podría relacionarse con complicaciones infecciosas. Pero hay que tener en cuenta que, con frecuencia, la esteatosis se asocia con diabetes y obesidad, que podrían actuar como elementos de confusión. Por el contrario, la esteatohepatitis es una contraindicación para una resección hepática mayor por el aumento de mortalidad que parece condicionar (14,7% frente a 1,6%). En caso de que el paciente presente una esteatosis o esteatohepatitis conocida convendría evitar el irinotecan y las grandes hepatectomías.

El oxaliplatino causa lesiones morfológicas que afectan a la microvasculatura hepática. En un estudio de referencia publicado en 2004, se describió que hasta un 78% de los pacientes tratados con oxaliplatino mostraban dilatación sinusoidal. Esta asociación entre el oxaliplatino y el daño sinusoidal también se ha confirmado en estudios posteriores. El oxaliplatino conduce a la generación de ROS y esto podría conducir a su vez a que las células del endotelio sinusoidal se deplecionen de glutatión (Fig. 32-5). Los cirujanos hepáticos saben bien en qué consiste macroscópicamente el hígado azul, un hígado friable por la consistencia espongiforme, que con frecuencia se ve en los pacientes que han recibido oxaliplatino. Se traduce en una mayor necesidad de transfusiones, pero a diferencia de la esteatohepatitis del irinotecan, no parece asociarse con mayor mortalidad. Esa necesidad de transfusiones parece ocurrir, sobre todo, en aquellos pacientes con cambios vasculares graves del tipo de la necrosis hemorrágica

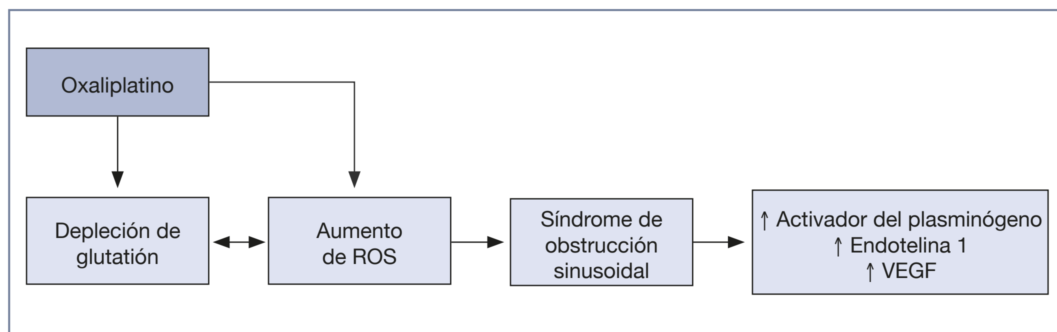


Figura 32-5. Mecanismo de hepatotoxicidad del oxaliplatino.

centrolobular y la hiperplasia nodular regenerativa. En el caso del SOS de alto grado (Tabla 32-2) hay mayor sangrado, más tasa de transfusiones, ascitis e insuficiencia hepática tras las resecciones mayores. Se sospecha que el SOS podría mejorar con el paso del tiempo, pero las lesiones sinusoidales y la fibrosis podrían incluso empeorar. Aunque hasta ahora se había insistido en que no parecía haber correlación entre la dosis acumulada de oxaliplatino y la presencia o severidad del SOS, recientemente se ha comunicado que la incidencia de insuficiencia hepática fue 4 veces mayor en el grupo (Tabla 32-2) que recibía tratamiento más prolongado (en este caso, más de 9 ciclos). En cualquier caso, parece cierto que el daño sinusoidal puede aparecer con oxaliplatino, incluso tras una corta administración de QT. Se consideran factores predisponentes al daño sinusoidal con oxaliplatino: la edad, el sexo femenino, la AST (aspartato aminotransferasa) preoperatoria elevada, la presencia de metástasis irresecables sincrónicas y el desarrollo de neurotoxicidad. Un bajo recuento plaquetario (< 167.000) y un índice APRI alto (> 0,36) parecen indicadores fiables para predecir la severidad del SOS. La explicación para esto es que las plaquetas, además de intervenir en el ya conocido riesgo de sangrado, podrían jugar un papel en la regeneración hepática a través de un mecanismo mediado por serotonina.

$$\text{Índice APRI} = \frac{\text{AST (U/L)/límite superior normal}}{\text{Recuento plaquetario } (10^9/\text{L})} \times 100$$

Por otra parte, existe una correlación entre el tamaño del bazo y el grado de daño hepático sinusoidal, que podría ser un subrogado accesible para valorar esa toxicidad de forma preoperatoria e incruenta. La esplenomegalia justificaría la trombopenia persistente en algunos pacientes que han recibido oxaliplatino. Lo que proponen Soubrane et al. es realizar una biopsia apropiada, que supone una muestra de al menos 15 mm (una punción-aspiración con aguja fina [PAAF] no serviría prácticamente para nada) al ser una enfermedad difusa, y en caso de haber daño sinusoidal severo se puede esperar hasta que se normalicen los marcadores biológicos o hacer una embolización de la porta sistemáticamente.

Que la quimioterapia perioperatoria aumenta el número de complicaciones posquirúrgicas se considera un hecho incontestable desde que se comunicaron los resultados del estudio de la EORTC 40983 por Nordlinger (25% frente a 16%, p = 0,04). En este ensayo aleatorizado que comparaba el tratamiento perioperatorio con quimioterapia frente a cirugía solo, los pacientes que recibieron quimioterapia también sufrieron una mayor incidencia de lesiones sinusoidales (48% frente a 11% p = 0,03). Para evitar el daño hepático parece en cualquier caso aconsejable evitar una excesiva duración de la quimioterapia. Salvo la información que procede del ensayo antes mencionado de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), el resto procede de series retrospectivas y en cada una de ellas proponen un límite para un esquema particular (6-12 ciclos). En general, se aconseja que el tratamiento preoperatorio no exceda los 4 meses, ya que parece que el máximo beneficio se alcanza después de 2-4 meses de tratamiento y más allá tampoco hay mejoras en términos de respuesta.

Frente a la duración de la quimioterapia está cobrando importancia el intervalo que transcurre entre la última dosis de QT y la cirugía. Se ha documentado una recuperación de la reserva funcional hepática (medida por indocianina) 2-4 semanas después de cesar la quimioterapia. También se ha descrito una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas en función del tiempo que transcurre desde la última dosis de quimioterapia: 2,6% para intervalos entre 9-12 semanas; 5,5% para 5-8 semanas y 11% cuando sólo transcurren 4 semanas. En el estudio de Soubrane et al. el intervalo corto entre la QT y la cirugía fue uno de los factores asociados a lesiones de alto grado de SOS (el intervalo fue de 5,1 semanas para las lesiones de alto grado y de 10,4 para las de bajo grado). Un intervalo prolongado entre la

Tabla 32-2. Examen patológico de hígado no tumoral

Dilatación sinusoidal	0 Ausente	1 Media (afectación centrolobular que se extiende 1/3 de la superficie lobular)	2 Moderada (afectación centrolobular que se extiende 2/3 de la superficie lobular)	3 Severa (afectación lobular completa)
	Bajo grado		Alto grado	
Esteatosis	**0** Nada	**1** ≤ 30% hepatocitos	**2** 30-50% hepatocitos	**3** > 50% hepatocitos

quimioterapia y la cirugía reduce el riesgo de hepatotoxicidad y complicaciones quirúrgicas, por lo que si una biopsia revelara lesiones de alto grado debería retrasarse la cirugía. Este intervalo también se ha propuesto como factor de confusión para explicar la variación en las tasas de esteatohepatitis en las diferentes series: a mayor intervalo, menor sería la frecuencia con que se identifica esteatohepatitis en el hígado sano. La duración del intervalo lógicamente debe ser equilibrada con el riesgo de progresión tumoral en ausencia de tratamiento. Algunos autores se atreven a proponer un intervalo de 5 semanas para los esquemas de quimioterapia.

El futuro hígado remanente estandarizado es el cociente entre el futuro hígado remanente y el volumen total estimado y es un predictor de la evolución quirúrgica. Se precisa un 20% mínimo en caso de hígado normal, pero hasta un 30% en caso de hígados con daño inducido por quimioterapia. Si el hígado que va a quedar se considera insuficiente, a veces hay que hacer embolización de la porta para inducir hipertrofia del hígado remanente. La hipertrofia que se produce es también indicativa de la capacidad del hígado para regenerar y una hipertrofia de menos de 5% predice una mayor morbilidad. Los pacientes con daño hepático secundario a QT que tienen una hipertrofia inadecuada después de una embolización exitosa, no son candidatos a resección mayor. Otra opción que se puede considerar es la cirugía hepática en dos tiempos.

Aunque no se utiliza habitualmente en España, debemos señalar la potencial toxicidad sobre el hígado de los tratamientos intraarteriales. Se dispone de datos tras tratamiento con infusión arterial hepática + tratamiento sistémico con oxaliplatino e irinotecan (lo que dificulta obviamente la asignación de causalidad). El parénquima hepático fue normal en el 28%, tuvo congestión local en el 6% y esteatosis de leve a moderada en el 67% (por lo que, sorprendentemente, no parece que esta forma de administración empeore mucho la afectación del hígado no tumoral).

Efecto de los tratamientos biológicos

La adición de los anticuerpos monoclonales bevacizumab (Avastin®) y cetuximab (Erbitux®) a la quimioterapia podría incrementar de forma significativa la tasa de respuesta alcanzada con el tratamiento de inducción. Pero es obvio que sus posibles efectos secundarios sobre el hígado han supuesto una gran preocupación, que se va despejando a medida que se adquiere experiencia con ellos. De hecho, actualmente una gran parte de los pacientes que llegan a la hepatectomía han recibido previamente tratamiento biológico. La evaluación precoz de la actividad de la quimioterapia se ha hecho tradicionalmente valorando la respuesta tumoral (como disminución significativa del volumen) a través de diferentes criterios, siendo los últimos aceptados los llamados RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Dichos criterios se han puesto en cuestión para evaluar la actividad de algunos fármacos con mecanismo de acción diferente. Los nuevos fármacos tienen un mecanismo de acción más citostático que citotóxico y no siempre se observan cambios de tamaño. Por otra parte, se ha propuesto un nuevo objetivo en la evaluación de la actividad de los fármacos: la respuesta completa patológica como mejor subrogado para la supervivencia.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a VEGF con una vida media relativamente larga (20 días). Al inicio de su uso, se planteó que el bevacizumab administrado en el período preoperatorio podría tener consecuencias deletéreas tras la resección hepática, ya que el VEGF es esencial en el inicio de la regeneración hepática precoz tras una hepatectomía parcial, al promover la angiogénesis, la proliferación de los hepatocitos y de las células endoteliales sinusoidales y la prevención del daño hepatocitario en el hígado remanente. Se sabe que en ratas, después de hepatectomías de un 70%, aumenta la expresión de VEGF y la de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en los hepatocitos periportales. Esto se acompaña de una elevación del receptor de VEGF en las células sinusoidales, lo que sugiere que la expresión de VEGF y la secreción por los hepatocitos es clave para el desarrollo sinusoidal tras la hepatectomía. El VEGF exógeno, estimula la proliferación de los hepatocitos y las células endoteliales sinusoidales de 2 a 4 días después de la hepatectomía parcial. Los enzimas hepáticos y los niveles de bilirrubina son más altos en ratas tratadas con anticuerpos anti-VEGF policlonales tras la resección hepática, lo que sugiere que el VEGF sería un factor clave en la protección del daño hepatocitario tras la hepatectomía parcial.

Desde los primeros ensayos clínicos se conocen algunos efectos secundarios asociados al uso de bevacizumab: la hipertensión arterial, la perforación gastrointestinal, la hemorragia, la trombosis arterial y venosa, la epistaxis y la proteinuria, así como el retraso en la cicatrización de las heridas. Cuando la cirugía se realiza durante el tratamiento con bevacizumab las complicaciones ocurren en un 13% (frente a un 3,4% en el control). Pero cuando el bevacizumab se administra 28-60 días tras la cirugía la tasa

de complicaciones es sólo del 1,3% (frente a 0,5% en el control). Las tasas de dehiscencia están en torno a 2-4% y ocurren normalmente en los primeros días después de la cirugía.

Como hemos señalado, los nuevos fármacos tienen un mecanismo de acción más citostático que citotóxico y no siempre se observan con ellos cambios de tamaño. Esto llevó a proponer unos criterios diferentes de evaluación de la respuesta para fármacos como imatinib (Glivec®). En el caso de la administración de bevacizumab se ha observado que induce algunos cambios morfológicos típicos y reproducibles que coexisten con la reducción tumoral. No en vano hay que recordar que bevacizumab siempre se administra con quimioterapia (a diferencia de imatinib). Así, las metástasis que tienen una atenuación heterogénea, un grado variable de captación y bordes mal definidos se transforman, cuando responden, en lesiones homogéneas, hipoatenuadas, con bordes muy bien definidos (Tabla 32-3). Estos cambios traducen la respuesta en la anatomía patológica y se correlacionan con el porcentaje de células tumorales residuales y también con la respuesta completa patológica. En un estudio retrospectivo desarrollado por investigadores del MD Anderson se propone que una respuesta morfológica óptima a bevacizumab, se traduce en un aumento de la supervivencia. Al buscar las razones de los cambios radiológicos en la anatomía patológica, han visto que la mayor parte de las células tumorales residuales se ven en la periferia del tumor, en la interfase entre el tejido tumoral y el no tumoral (que llamaremos de ahora en adelante *tumor-normal interface*, TNI) en la imagen preoperatoria y en las secciones histológicas. El grosor tumoral en la TNI medido como el grosor máximo de capas ininterrumpidas de células tumorales tras revisar múltiples secciones, proporciona un método reproducible para que los patólogos midan la respuesta al tratamiento (Fig. 32-6). El grosor de la TNI se relaciona con la respuesta radiológica, patológica y la supervivencia libre de recidiva. El grosor tumoral fue más pequeño (predictor de mejor respuesta) en pacientes que habían recibido bevacizumab. En cualquier caso, se trata de revisiones retrospectivas sujetas a sesgos y que deben ser validadas. No se sabe si estos criterios podrían ser aplicables a otros agentes biológicos.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Van Buren et al. investigaron los efectos de los anticuerpos antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR: *anti-epidermal growth factor receptor*) después de hepatectomías en ratones, y encontraron que, aunque los ligandos de EGFR están regulados al alza en la regeneración hepática, su bloqueo no impide ésta por las rutas alternativas que median las mismas señales. Con este fármaco no ha existido tanta preocupación como hubo con bevacizumab con respecto a la regeneración hepática ni a las complicaciones tras la cirugía. De hecho, inicialmente se había contemplado como la opción más segura en el perioperatorio. No conocemos estudios similares al de bevacizumab con respecto al impacto del fármaco en la evaluación de respuesta.

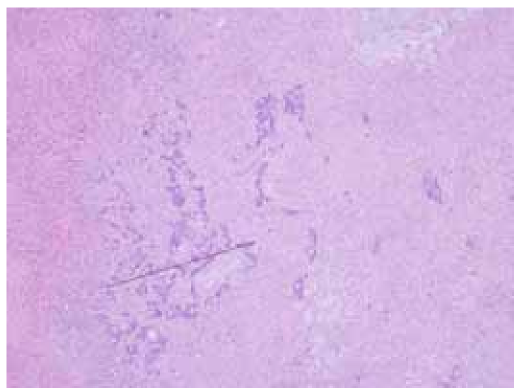


Figura 32-6. Medición del espesor tumoral en la zona de interfase entre el tumor y el tejido hepático (TNI). La línea señala el espesor máximo de tumor persistente. Debe medirse sólo el espesor máximo de tumor ininterrumpido (hematoxilina-eosina).

Tabla 32-3. Grupos morfológicos tomográficos en la respuesta a bevacizumab

Grupo morfológico	Atenuación global	Interfase tumor-hígado	Realce del borde periférico
3	Heterogéneo	Mal definido	Podría estar presente
2	Mixto	Variable	Si estaba presente inicialmente, parcialmente resuelto
1	Homogéneo e hipoatenuado	Nítido, cortante	Si estaba presente inicialmente, completamente resuelto

Experiencia con tratamientos biológicos en hepatectomías

Aunque se va acumulando experiencia en hepatectomías tras la administración de tratamientos biológicos, la mayor parte de los estudios no se han realizado en ensayos específicos de neoadyuvancia ni tenían previsto el examen del hígado. Inicialmente se había excluido al bevacizumab del escenario de la neoadyuvancia por la información teórica disponible, mencionada anteriormente, sobre el daño para la regeneración hepática y por las complicaciones descritas en los primeros estudios en lo que se refiere a la cicatrización de las heridas y de la dehiscencia de la anastomosis. Estas complicaciones, que desde luego existen, se consideraron como grandes complicaciones perioperatorias. Fue muy diferente el caso de cetuximab; desde los primeros estudios que demostraron una alta tasa de respuesta, se propuso como fármaco idóneo para la neoadyuvancia por su eficacia en los parámetros morfológicos que permitiría aumentar la resecabilidad y por la ausencia de complicaciones esperadas en la hepatectomía. La descripción y el mejor conocimiento del daño hepático de la quimioterapia sobre el hígado sano han ido paralelos a esta incorporación de los tratamientos biológicos al escenario de la neoadyuvancia, por lo que los datos a este respecto podríamos decir que son preliminares.

Bevacizumab

La adición de bevacizumab a la quimioterapia pretende, entre otros objetivos, obtener los mismos resultados en menos tiempo y así evitar los efectos secundarios de aquella. Inicialmente hubo muchas precauciones ya que se sospechaba que podría incrementar la morbilidad de las hepatectomías. Sin embargo, sorprendentemente, no sólo parece no complicar la cirugía de forma seria si se suspende el bevacizumab antes del tratamiento quirúrgico, sino que podría proteger al hígado de algunos efectos dañinos de la quimioterapia. Los primeros datos que se tuvieron acerca de la seguridad de las hepatectomías en pacientes con tratamientos previos con antiangiogénicos fueron los procedentes de ensayos observacionales como el *first Bevacizumab Expanded Access Trial* (first BEAT), estudio observacional llevado a cabo fuera de EE.UU., en el que fue operado un 11,2% de los 1.914 pacientes incluidos sin aparente aumento de las complicaciones descritas asociadas a bevacizumab, si se tenía la precaución de suspender éste previamente. Estos datos, que se presentaron por primera vez en un congreso en 2007, fueron inesperados ya que se había previsto un aumento de las complicaciones tal que limitara las hepatectomías tras bevacizumab. Desde entonces diferentes grupos han ido presentando sus experiencias con antiangiogénicos, analizadas de forma retrospectiva. Todos parecen coincidir en la seguridad de la hepatectomía si se deja transcurrir un período de tiempo, sobre cuya duración no hay consenso, desde la última dosis de bevacizumab. También ha sido inesperado el hallazgo de un posible papel protector de bevacizumab para el síndrome de obstrucción sinusoidal, que parece confirmarse en otros estudios retrospectivos, pero que convendría evaluar en un ensayo fase III para minimizar los factores de confusión.

El grupo de la Universidad de Duke analiza 96 pacientes tratados a lo largo de 10 años con quimioterapia con o sin bevacizumab. Estudian el efecto de la adición de bevacizumab en los resultados de la cirugía. No parece que la adición de bevacizumab a la quimioterapia aumentara la frecuencia de las transfusiones, ni de las complicaciones hepáticas, de la herida, tromboembólicas o de sangrado. Sólo la edad y los procedimientos extrahepáticos predijeron la transfusión de concentrados de hematíes y las complicaciones globales. Las complicaciones fueron menores si el tiempo transcurrido entre el tratamiento y la cirugía fue superior a 8 semanas.

Gruenberger et al. realizaron un ensayo fase II en 56 pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables, en un único centro (lo que confiere numerosos sesgos). Pero este ensayo tiene algunas características que lo hacen muy preciado: es el único ensayo prospectivo con bevacizumab para valorar la seguridad de la cirugía y además se hizo en pacientes con tumores resecables. Definió en el diseño del protocolo un intervalo desde la última administración de bevacizumab a la cirugía (5 semanas). El tratamiento consistió en oxaliplatino, capecitabina y bevacizumab cada 14 días durante 3 meses, suspendiendo el bevacizumab, de manera que en el último ciclo sólo se administraba quimioterapia. Tras 52 hepatectomías, analizaron los resultados con un 9% de respuestas completas patológicas. Hubo un 21% de complicaciones postoperatorias (en el brazo de quimioterapia del ensayo de la EORTC la tasa de complicaciones fue del 25%, que puede considerarse similar), siendo las más frecuentes la bacteriemia (4%) y la hiperbilirrubinemia (4%). En cuanto a las complicaciones típicas asociadas con bevacizumab, un 2% de dehiscencias de la anastomosis, un 2% de fístulas biliares y un 2% de perforaciones que requirieron reintervención. No se registraron alteraciones en la cicatrización ni sangrados importantes. En el artículo informan específicamente acerca de problemas en la recuperación de la función

hepática en 1 de 52 pacientes, que fue un paciente con esteatohepatitis con retraso no cuantificado en la recuperación. Interpretan que sus datos reafirman las conclusiones del BEAT, considerando bevacizumab un fármaco seguro en este contexto. Merece la pena señalar que en este ensayo transcurrían sólo 2 semanas entre la última dosis de quimioterapia y la cirugía, lo que teóricamente podría haber contribuido a esa morbilidad. Este mismo grupo ha publicado recientemente su serie de casos con controles históricos. Las complicaciones que requirieron intervención quirúrgica o radiológica fue del 10,8% para los casos y 7,1 % para los controles (p = 0,350). Consideran factores asociados con una mayor morbilidad: la edad más avanzada, la hipoalbuminemia, la resección de más de 3 segmentos y los procedimientos sincrónicos en colon con requirimiento de anastomosis. Concluyen que el bevacizumab protege del daño sinusoidal (23,9% sin bevacizumab frente a 1,9% con bevacizumab) y que no aumenta la tasa de respuesta.

A su vez el grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) revisa 32 pacientes operados tras haber recibido bevacizumab en las 12 semanas previas a la hepatectomía y lo compara con un grupo de controles históricos. No identifican un riesgo incrementado de complicaciones perioperatorias y proponen un período de 6-8 semanas desde la última dosis de bevacizumab hasta la cirugía.

Sin ninguna duda es el grupo del MD Anderson de Houston el que más actividad está teniendo en la investigación de los efectos del bevacizumab en el período perioperatorio. Fue un artículo de Ribero et al. en 2007 el primero que sugirió que bevacizumab podría proteger del daño sinusoidal del oxaliplatino. Posteriormente han revisado la seguridad de las hepatectomías, confirmando la ausencia de complicaciones significativas y proponiendo un intervalo hasta el tratamiento quirúrgico de al menos 7 semanas. El último artículo publicado por este grupo investigador revisa 102 pacientes tratados con bevacizumab, llegando a la conclusión de que la administración de un tratamiento más prolongado (más de 9 ciclos) con oxaliplatino, se relaciona con mayor daño sinusoidal e incluso con más riesgo de insuficiencia hepática. Se insiste en que, aunque bevacizumab protege del daño hepático patológico, no reduce el riesgo de fracaso hepático. Además refuerzan la idea de que las respuestas completas patológicas no están en función de la duración de la quimioterapia, pero sí podrían verse favorecidas por la propia adición de bevacizumab. Esta teoría protectora del bevacizumab también la han reivindicado otros autores en sus series retrospectivas como Pessaux et al. y como acabamos de mencionar, también el grupo de Gruenberger. Lo cierto es que en pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia, un aumento en las concentraciones de VEGF se asocia con el desarrollo de enfermedad veno-oclusiva. Y el grado en que se incrementa el VEGF está en relación con la gravedad clínica del SOS. Se ha propuesto que el bloqueo de VEGF por bevacizumab podría atenuar el daño sinusoidal al regular a la baja la producción de *matrix metallopeptidase 9* (MMP-9).

Cetuximab

La serie más larga de hepatectomías tras tratamiento con cetuximab es la comunicada por el grupo del Hospital Paul-Brousse en 2007. Al ser una serie de pacientes pretratados no es posible atribuir las lesiones hepáticas únicamente a cetuximab: de 27 pacientes a los que se realiza la hepatectomía tras tratamiento con cetuximab, cuatro pacientes (15%) presentaron esteatosis y cinco (18,5%) lesiones vasculares en el hígado sano. No se encontraron patrones histopatológicos potencialmente atribuibles a cetuximab. La tasa de insuficiencia hepática postoperatoria transitoria fue del 8% (de acuerdo con los criterios 50-50 antes mencionados).

El ensayo CELIM fue de fase II, aleatorizado, en una población con metástasis hepáticas irresecables (con criterios objetivos y preestablecidos) para valorar la infraestadificación y la posterior resecabilidad. Se comparó el tratamiento de FOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo) + cetuximab frente a FOLFIRI (leucovorina, 5-fluorouracilo e irinotecan) + cetuximab, siendo operados los pacientes candidatos a las 4-6 semanas del último tratamiento. Sólo hubo un caso de insuficiencia hepática, que ocurrió en el grupo de FOLFOX. En la publicación no se describen las características anatomopatológicas del hígado sano.

Más recientemente, se han comunicado los resultados de una serie de 15 pacientes tratados con cetuximab comparado con controles históricos. Con todas las limitaciones de un estudio de estas características, tiene el mérito de ser el único estudio que ha evaluado el hígado sano buscando el impacto de cetuximab, encontrando el resultado también sorprendente de que tanto el SOS como la fibrosis fueron más bajos en el grupo tratado con cetuximab. Estos datos deberían confirmarse.

Panitumumab

La experiencia clínica con panitumumab (Vectibix®) en tratamientos previos a las hepatectomías es mucho más escasa. Aunque tiende a extrapolarse la experiencia con cetuximab y a aceptar los

datos como intercambiables, lo cierto es que en la anatomía patológica, donde podría haber fenómenos inflamatorios, la diferente procedencia del panitumumab (humano) podría tener repercusiones no bien definidas en uno u otro sentido. No se hace ninguna mención al análisis patológico del hígado sano tras hepatectomías realizadas tras tratamiento con panitumumab en los dos ensayos fase III publicados recientemente.

Aplicaciones prácticas

Los tratamientos perioperatorios son cada vez más frecuentes en el abordaje integral del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas. Como consejos generales, la quimioterapia con intención de conversión no debería durar más de 4 meses y se aconseja que entre la última dosis de quimioterapia y la cirugía pasen al menos 2-4 semanas, que probablemente debe ser de 5 semanas en el caso del oxaliplatino. La valoración de los posibles daños inducidos por el tratamiento debe hacerse antes de la cirugía para evitar la insuficiencia hepática en el postoperatorio. La esplenomegalia, el recuento plaquetario y el índice APRI alertan sobre un posible daño sinusoidal tras el tratamiento con oxaliplatino. En ese caso, una biopsia de 15 mm podría informar de la presencia de daño sinusoidal severo, en cuyo caso el hígado remanente debe ser mayor o hay que esperar su recuperación, ya que son lesiones que mejoran con el tiempo. En el caso de los tratamientos con irinotecan son predisponentes la obesidad y la presencia de esteatosis previa. Si la biopsia identifica esteatohepatitis hay que considerar seriamente la posibilidad de embolizar la porta, porque es una condición que parece aumentar la mortalidad perioperatoria. En lo que se refiere al tratamiento con bevacizumab, aunque parece que disminuye el riesgo de lesión sinusoidal asociado a oxaliplatino, no evita la insuficiencia hepática, que a su vez parece más frecuente con los tratamientos prolongados. No hay acuerdo sobre el intervalo que debe transcurrir desde la última dosis de bevacizumab. Se ha explorado de forma prospectiva el período de 5 semanas, pero la mayor parte de los autores tienden a ser conservadores y a recomendar 6-8 semanas.

Puntos clave

- La esteatosis es frecuente en obesos y pacientes tratados con quimioterapia. Por sí sola, no aumenta la morbilidad.
- La esteatohepatitis es más frecuente en pacientes tratados con irinotecan y aumenta la mortalidad postoperatoria. Sólo se puede diagnosticar por biopsia (siendo recomendable un tamaño de al menos 15 mm).
- El síndrome de obstrucción sinusoidal es más frecuente con oxaliplatino y no parece aumentar la mortalidad, aunque sí la insuficiencia hepática. Se puede sospechar en pacientes con un aumento del bazo mayor del 50% y también en pacientes con bajo recuento de plaquetas e índice APRI alto.
- Algunos autores aconsejan dejar un intervalo de 5 semanas desde el último ciclo de oxaliplatino, ya que la gravedad de las lesiones sinusoidales disminuye con el paso del tiempo.
- La adición de bevacizumab a oxaliplatino podría disminuir el riesgo de desarrollar síndrome de obstrucción sinusoidal.
- La evaluación radiológica de la respuesta a agentes biológicos podría ser diferente a la utilizada para evaluar la respuesta alcanzada con los tratamientos de quimioterapia (RECIST) y podría predecir las respuestas completas patológicas.
- No parece que la adición de bevacizumab a la quimioterapia incremente el riesgo de complicaciones si se deja transcurrir un intervalo apropiado, que aún no está perfectamente definido.

Lecturas recomendadas

- Adam R, Aloia T, Levi F et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. J Clin Oncol 2007;25: 4593-602.
- Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. JAMA 2009;302:2338-44.
- D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with

perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. Ann Surg Oncol 2007;14:759-65.
- Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1830-5.
- Kemeny NE, Melendez FDH, Capanu M et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:3465-71.
- Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency alter hepatic resection for colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2010;17:2870-6.
- Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P et al. Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. Am J Surg Pathol 2010;34:1287-94.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1007-16.
- Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. J Clin Oncol 2010;28:2549-55.
- Pessaux P, Panaro F, Casnedi S et al. Targeted molecular therapies (cetuximab and bevacizumab) do not induce additional hepatotoxicity: preliminary results of a case-control study. Eur J Surg Oncol 2010;36:575-82.
- Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI et al. Addition of bevacizumab to irinotecan and oxaliplatin based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. J Am Coll Surg 2008;206:96-106.
- Rubbia-Brandt I, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorrectal cancer. Ann Oncol 2004;15:460-6.
- Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. Correlation with hepatectomy outcome. Ann Surg 2010;251:454-60.
- Vauthey JN; Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006;24:2065-72.
- White RR, Schwartz LH, Muñoz JA et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. J Surg Oncol 2008;97:601-4.

Sección IV

Hepatocarcinoma

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente y la principal causa de muerte en los pacientes afectados de cirrosis hepática. Su incidencia se ha incrementado mundialmente debido a la mayor supervivencia de los enfermos cirróticos y a la epidemia del virus de la hepatitis C (VHC) entre las décadas de 1960 y 1980. Hasta hace pocos años su diagnóstico se realizaba en fases avanzadas, lo que impedía la aplicación de un tratamiento curativo. Sin embargo, en la última década, los avances en las técnicas de imagen y la inclusión de los pacientes con un riesgo elevado en un programa de seguimiento han

permitido el diagnostico en un estadio más inicial, en el que es posible la aplicación de terapias con intención curativa. Por otro lado, el desarrollo de nuevas técnicas como los tratamientos percutáneos o el trasplante han mejorado el pronóstico situando a día de hoy la supervivencia a los 5 años entre el 40 y el 70%.

Para prevenir el CHC se deben evitar los factores de riesgo mediante la vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB) y los programas de salud dirigidos a evitar el alcoholismo, el síndrome metabólico (obesidad fundamentalmente) y a mejorar las condiciones socioeconómicas que disminuyan la infección por VHC.

Los programas de cribado del CHC tienen especial interés para diagnosticar el CHC en fases precoces y así poder aplicar tratamientos con intención curativa. El seguimiento en pacientes de riesgo consiste en la realización de una ecografía abdominal y la determinación de los valores séricos de alfafetoproteína (AFP). En diferentes estudios se ha demostrado que el programa de cribado cada 6 meses aumenta la supervivencia en los sujetos bajo vigilancia, y es coste-efectivo, sobre todo cuando la ecografía abdominal es realizada cada 6 meses. Así, mientras que en las décadas de los 80 y 90 sólo se diagnosticaban un 5-10% de los pacientes en fases precoces, en el momento actual el diagnóstico precoz se realiza en los países desarrollados en un 30-40% de los casos y se espera que esta cifra aumente hasta el 60% en la próxima década. Por tanto, hay un consenso generalizado en recomendar un programa de cribado periódico a los pacientes cirróticos que vayan a tratarse en el caso de ser diagnosticados de CHC.

En los pacientes con CHC el pronóstico no sólo esta condicionado por la extensión tumoral (sistema de estadificación TNM), sino que es fundamental considerar también la reserva funcional hepática, ya que el grado de alteración de la función hepática va a condicionar por sí misma las opciones terapéuticas y la supervivencia. En la última década han aparecido múltiples sistemas de estadificación multidimensionales que tienen en cuenta la extensión tumoral y la función hepática. En el momento actual existe consenso en utilizar el modelo propuesto por el Hospital Clínico de Barcelona (BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*) ya que es el que mejor clasifica a los pacientes desde el punto de vista pronóstico e indicación del tratamiento.

Desde 1960 los tratamientos con intención curativa son la hepatectomía y el trasplante hepático, habiéndose añadido recientemente la ablación con radiofrecuencia; también existen otras opciones terapéuticas de eficacia menor o paliativas como la alcoholización percutánea (PEI: *percutaneous etanol injection*), la crioterapia, la quimioembolización transarterial (TACE: *transarterial chemoembolization*) y la radioembolización con esferas de itrio. La selección del esquema de tratamiento dependerá de muchos factores como la reserva hepática funcional, el grado de evolución de la cirrosis, la edad del paciente o el número, el tamaño y la localización tumoral. Solamente el 30% de los pacientes con CHC serán candidatos tanto a la resección hepática como al trasplante como opción terapéutica curativa. Los criterios de selección están muy condicionados por la carestía de órganos, que obliga a limitar las indicaciones para el trasplante haciendo que muchos grupos consideren la cirugía como la primera opción, y reservando el trasplante para aquellos pacientes que recidiven o que en el estudio anatomopatológico poshepatectomía presenten criterios de mal pronóstico (multinodularidad o satelitosis, displasia de alto grado del parénquima hepático no tumoral, microinvasión vascular).

El candidato "ideal" para la resección hepática es el paciente en estadio A de Child, sin ictericia ni hipertensión portal, que tiene un tumor único < 5 cm y localizado en un segmento hepático periférico. En este grupo minoritario de pacientes con CHC cabe esperar una supervivencia e intervalo libre de enfermedad similares a los obtenidos con el trasplante, y algunos autores han propuesto este procedimiento como tratamiento estándar en estas situaciones.

La principal desventaja de la resección quirúrgica es la alta tasa de recurrencia, que supera el 70% a los 5 años. La presencia de invasión microvascular, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación y la existencia de lesiones satélites son los mejores predictores de recurrencia. Se han estudiado diferentes estrategias de prevención y tratamiento de las recurrencias, con malos resultados. Los estudios de prevención usando técnicas de quimioembolización, quimioterapia adyuvante, radiación con I^{131}, distintos tipos de inmunoterapia con interleucina 2, interferón y tratamiento con retinoides no han dado resultados satisfactorios, en mejora de la supervivencia y disminución de las recurrencias, que puedan ser reproducidos en distintas series por lo que, de momento, no puede recomendarse ninguna estrategia en este sentido. El desarrollo de ensayos clínicos controlados con nuevas terapias como el sorafenib y otros tratamientos dirigidos quizás puedan dar respuesta a esta situación en el futuro.

En pacientes con hepatocarcinoma en estadio avanzado (estadio C, según la clasificación BCLC) se han desarrollado distintas estrategias de tratamientos sistémicos como la hormonoterapia y/o la quimioterapia,

sin demostrar efecto antitumoral ni beneficio en la supervivencia. El único fármaco aprobado por las agencias reguladoras (FDA: *Food and Drug Administration* y EMEA: *European Medicines Agency*) es el sorafenib, un inhibidor multicinasa de administración por vía oral, que inhibe directamente varias tirosinacinasas (VEGFR2, PDGFR, c-Kit) y otras serín-treonín cinasas (BRAF y p38) y ha demostrado beneficio en la supervivencia frente a placebo, por lo que actualmente es el tratamiento estándar.

Los pacientes con tumores muy extensos con o sin deterioro de la función hepática (Child C) tienen una supervivencia a corto plazo muy reducida. En ellos ningún estudio ha demostrado mejoría significativa de la supervivencia a pesar de los tratamientos desarrollados, por lo que se debe indicar un abordaje paliativo.

Entre los temas que se van a abordar por el interés que despiertan se encuentran:

- Ecografía con contraste en el diagnóstico y seguimiento de lesiones hepáticas.
- Valor del sistema TNM en el pronóstico del hepatocarcinoma.
- Ampliación de los criterios de trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma avanzado.
- Nuevos ensayos de sorafenib en adyuvancia para pacientes con hepatocarcinoma y alto riesgo de recaída.
- Utilidad de la alfafetoproteína en la predicción de supervivencia y respuesta en pacientes con hepatocarcinoma que reciben tratamiento sistémico.
- Reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que reciben tratamiento oncológico: prevalencia y toma de decisiones.

Mauro Javier OruezábalMoreno

33

Ecografía con contraste en el diagnóstico y seguimiento de lesiones hepáticas

B. de Cuenca Morón

DEFINICIONES

- **Ecografía con contraste o CEUS *(contrast-enhanced ultrasonography)*:** la ecografía con contraste supone una herramienta añadida a la ultrasonografía convencional que nos permite llegar de forma más precoz al diagnóstico con una alta fiabilidad.

  La ecografía dúplex Doppler aporta información valiosa sobre la vascularización, ya que permite confirmar la permeabilidad vascular, la dirección y la velocidad del flujo y en ocasiones ayuda en la caracterización de lesiones focales. Sin embargo, tiene varias limitaciones, principalmente la detección de flujo lento o el flujo de estructuras vasculares en situación profunda así como la imposibilidad de detectar adecuadamente la microvascularización tumoral o parenquimatosa. Cuando una ecografía no permite un diagnóstico concluyente suele ser necesaria la realización de otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), o bien realizar una punción biopsia o aspirativa para llegar a obtener un diagnóstico definitivo. Tanto en la TC como en la RM, la administración de contrastes intravenosos permite evaluar características de la macrovascularización y de la microvascularización de los órganos y posibles tumores; es fundamental la valoración del tipo de captación para llegar al diagnóstico final.

  La aparición de los contrastes ecográficos constituidos por microburbujas de gas estabilizadas con otras sustancias ha supuesto una revolución en el diagnóstico ecográfico de muchas enfermedades
- **SonoVue® (hexafluoruro de azufre):** medio de contraste ecográfico cuyas microburbujas contienen hexafluoruro sulfúrico estabilizadas con surfactantes (ácido palmítico, fosfolipidos y polietilenglicol), con un diámetro medio de 2,5 mm. Se elimina el 100% del producto por vía pulmonar a los 15 minutos de su administración. No contiene componentes derivados del plasma humano. Es el contraste de segunda generación más empleado en la actualidad por su elevada estabilidad.
- **Fases vasculares en la CEUS:** inicio y duración de cada una de las fases de la exploración hepática tras la inyección del contraste (Tabla 33-1).

Tabla 33-1. Fases vasculares en CEUS

	Tiempo de visualización postinyección en segundos	
Fase	**Comienzo**	**Final**
Arterial	10-20	25-35
Portal	30-45	120
Tardía	> 120	Hasta la desaparición de las burbujas: 240-360

DEFINICIONES

- **Lesión ocupante de espacio (LOE):** masa, única o múltiple, de consistencia sólida, líquida o mixta que asienta en un órgano y es visualizada por alguna técnica de imagen (ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, arteriografía, etc.) antes de su tipificación histológica.
- **Técnica de ecografía con contraste:** en primer lugar hay que realizar una ecografía convencional y exploración Doppler para determinar la morfología, la vascularización y la anatomía de la zona o la lesión a analizar. En este momento hay que tener planeado cómo se debe explorar la lesión, el corte más adecuado y cómo debe el paciente colaborar con los movimientos respiratorios para la visualización óptima posterior. Si es preciso, modificar la postura del enfermo. Posteriormente hay que poner en marcha el programa específico de contrastes en el ecógrafo. El índice mecánico debe ser generalmente inferior a 0,2. Siempre que sea posible es preferible la exploración simultánea de la imagen ecográfica fundamental y la de contrastes, dado que facilita mucho la localización, sobre todo en lesiones pequeñas, ya que hasta que comienza a aparecer el contraste el campo tiene muy pocas estructuras de referencia, y poder visualizar la lesión hasta que llegue el contraste hace mucho más fácil el mantener la zona de interés dentro del campo de exploración. Los equipos actuales tienden a tener esta posibilidad en casi todos sus modelos, si bien la imagen que llamamos fundamental generalmente es de menor calidad a la usada de forma regular por el ecógrafo. Si existen varias lesiones, debe seleccionarse la que se va a explorar en la fase arterial. Una vez que el ecografista está preparado, con el campo a explorar en pantalla, se inyecta SonoVue® i.v. La dosis recomendada es de 2,5 ml. Se administra en bolo y el calibre de la vía no debe ser inferior a 20 G. Es muy útil y casi obligada la grabación del estudio para su posterior revisión, ya que existen imágenes de interés que solo aparecen unos segundos.

  Es necesaria la exploración continua durante los primeros 60-90 segundos para valorar las fases arterial y portal. Para el estudio de la fase tardía se pueden hacer cortes intermitentes hasta la desaparición del contraste. El estudio completo durará unos 5 minutos. Para la detección de metástasis hipovasculares no sería imprescindible la exploración en las fases arterial y portal.

  En los casos en los que es preciso repetir el estudio, es conveniente esperar a que se elimine totalmente el contraste (unos 15 minutos) y antes de administrar la nueva dosis es recomendable escanear todo el hígado con un índice mecánico alto, para eliminar todas las microburbujas. Antes de iniciar la nueva exploración no debe verse contraste en la pantalla.

  El uso de la ecografía con contraste está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica aguda y en algunos casos de enfermedad cardiopulmonar grave. No está aprobado para su uso en niños ni en mujeres embarazadas ya que, por el momento, no hay estudios que establezcan su seguridad y eficacia. Las limitaciones de la CEUS son las mismas que para la ultrasonografía convencional: la obesidad, el gas intestinal, una mala ventana acústica, los artefactos o las condiciones clínicas que dificulten la obtención de un escaneo óptimo con la CEUS.

INTRODUCCIÓN

La ultrasonografía con contrastes ha supuesto un gran avance para la evaluación de las lesiones focales hepáticas por su alta rentabilidad en cuanto a la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica, además de ser una técnica no invasiva y con muy buena tolerancia. La aparición de los contrastes de segunda generación (SonoVue®) junto con los equipos que se utilizan actualmente en la ecografía con contraste para la caracterización de las LOE hepáticas le confieren varias ventajas a ésta:

- Exploración en tiempo real que permite visualizar el patrón de realce de vascularización de la lesión desde muy precoz a muy tardío.
- Tienen muy pocos efectos adversos y escasas reacciones de hipersensibilidad y no son nefrotóxicos.
- No se eliminan por vía renal y se pueden utilizar en pacientes con alteración de la función renal.
- Se pueden utilizar inyecciones múltiples y, por tanto, repetir la exploración.

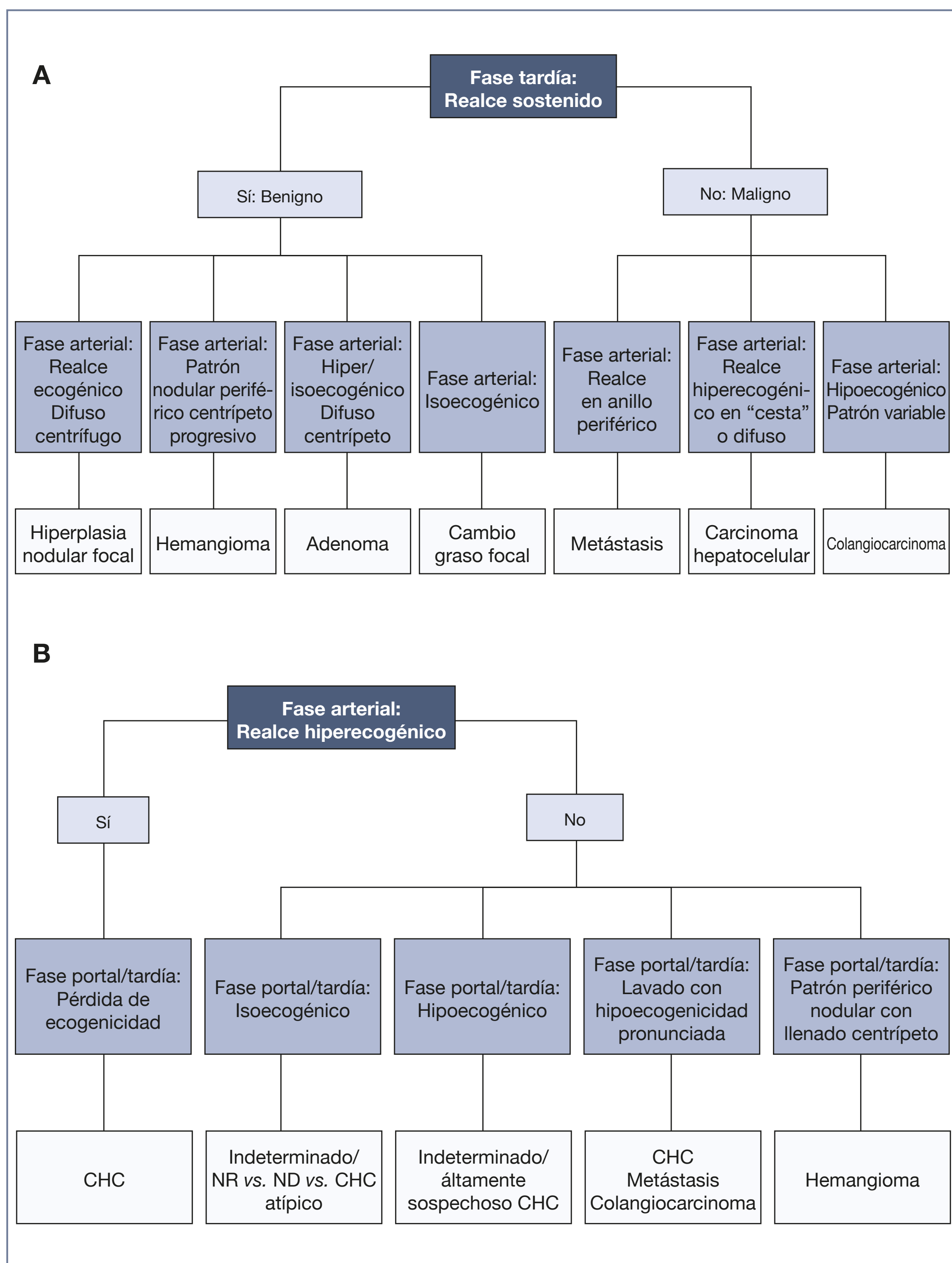


Figura 33-1. Algoritmo diagnóstico propuesto por la *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) para la caracterización de las lesiones focales hepáticas en hígado no cirrótico **(A)** y en hígado cirrótico **(B)** (Modificados por Claudon).

CHC: carcinoma hepatocelular; ND: nódulo displásico; NR: nódulo de regeneración.

Descripción del algoritmo

Características generales

Cuando se encuentra una lesión interesa saber si es benigna o maligna y, en segundo lugar, su naturaleza. En el estudio con la CEUS la fase tardía nos dará mayor información en cuanto a la benignidad o malignidad, mientras que la fase arterial y portal nos la dará sobre la naturaleza de la lesión (Fig. 33-1). Así, las lesiones malignas son hipoecogénicas en la fase tardía, mientras que las benignas son hiperecogénicas o isoecogénicas en esta fase, sin embargo, el estudio de las fases arterial y portal mejora la sensibilidad y la exactitud en pacientes con hepatopatía crónica.

El 98% de las lesiones que muestran un realce homogéneo en la fase tardía son benignas (Tabla 33-2). Por el contrario, las que son hipoecogénicas en esta fase son malignas en el 93% de los casos. El que la lesión aparezca como hipocaptante en fases tardías tiene para el diagnóstico de lesión maligna una sensibilidad de 85-98%, una especificidad de 88-92%, un valor predictivo positivo de 92-93%, un valor predictivo negativo de 77-98% y una exactitud de 86-95%.

El realce en fase arterial puede encontrarse en lesiones benignas y malignas, si bien un realce difuso de la lesión en fases precoces es indicativo de malignidad, con una sensibilidad del 33%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 59%.

Lesiones ocupantes de espacio benignas y pseudolesiones

Hemangioma

El hemangioma es el tumor benigno más frecuente en el hígado, la imagen ecográfica típica es una lesión generalmente menor de 3 cm, redondeada, hiperecogénica, homogénea, aunque no es infrecuente en los angiomas atípicos. En estos casos es en donde juega un papel importante la CEUS.

Con la CEUS en fase arterial y portal precoz se produce una captación periférica irregular, a modo de nódulos irregulares, desde el anillo periférico hacia el centro de la lesión, seguido por el llenado progresivo y centrípeto en fases posteriores. En los hemangiomas atípicos de gran tamaño el llenado puede ser incompleto por la presencia de degeneración o fibrosis.

La CEUS para el diagnóstico del hemangioma, cuando se da el patrón típico tiene una especificidad del 97% y una sensibilidad del 96%.

Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal (HNF) no es una verdadera neoplasia, sino una lesión hiperplásica que no se maligniza.

La HNF, como es una lesión hipervascular, en los estudios con CEUS en fase arterial aparece como un realce homogéneo, si bien en 50-70% de los casos inicialmente se observa la típica imagen en «estrella» o en «radios de rueda» con llenado centrífugo de la lesión en pocos segundos. La imagen en «estrella» es muy sugestiva de HNF pero depende del tamaño, apareciendo en el 95% de las lesiones mayores de 3 cm, pero sólo en el 17% de las lesiones menores de 2 cm. El área fibrosa central (mal llamada cicatriz) aparece en un 30% de los casos. Esta área fibrosa suele ser hipocaptante en fase arterial e isoecogénica o discretamente hipercaptante respecto al parenquima circundante en las fases portal y tardía (debido a la eliminación mas lenta del contraste a nivel del tejido mixomatoso que la forma). Ocasionalmente se pueden ver pequeños vasos arteriales dentro de la cicatriz en fase arterial (Fig. 33-2). La CEUS se ha mostrado más sensible que la TC o la RM para detectar la imagen en «radios de rueda» o la cicatriz central en la HNF.

Adenoma

Es un tumor benigno poco frecuente del que existen pocas publicaciones acerca de su comportamiento en CEUS.

El estudio con CEUS refleja la naturaleza hipervascular del adenoma mostrando un patrón de realce homogéneo en la fase arterial, pero en las fases posteriores el comportamiento es más variable; a menudo los adenomas son isoecogénicos, hipoecogénicos o incluso muestran un patrón heterogéneo con realce periférico.

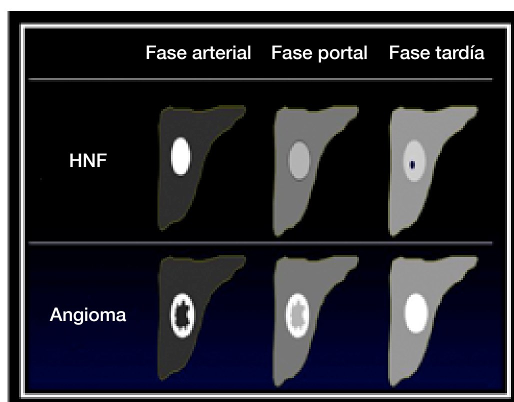


Figura 33-2. Esquema del comportamiento de las lesiones focales hepáticas benignas más importantes: hiperplasia nodular focal (HNF) y angioma.

Tabla 33-2. Características principales del comportamiento con la CEUS de los tumores hepáticos benignos (modificado de Claudon)

Tumor	Fase arterial	Fase portal	Fase tardía
Hemangioma			
Características típicas	Realce periférico-nodular, centro hipoecogénico	Llenado parcial/completo centrípeto	Realce completo
Características adicionales	Lesión pequeña: realce rápido y completo centrípeto Realce en anillo		Áreas sin realce (anecoicas)
Hiperplasia nodular focal			
Características típicas	Realce hipoecogénico, completo, precoz	Lesión ecogénlca	Lesión isoecogénica o hiperecogénica
Características adicionales	Imagen en «radios de rueda», relleno centrífugo Arteria nutriente	La cicatriz central aparece hipoecogénica	La cicatriz central aparece hipoecogénica
Hígado graso focal			
Características típicas	Realce similar al parénquima circundante	Realce similar al parénquima circundante	Realce similar al parénquima circundante
Nódulo regeneración			
Características típicas	Realce similar al parénquima circundante	Realce similar al parénquima circundante	Realce similar al parénquima circundante
Otras características	Hipoecogénico		
Quiste simple			
Características típicas	Sin realce: permanece anecoico	Sin realce: permanece anecoico	Sin realce: permanece anecoico
Adenoma			
Caractensticas típicas	Realce hiperecogénico, completo	Realce similar al parénquima circundante	Realce similar al parénqulma circundante
Características adicionales	Sin áreas de realce	Realce ecogénico Áreas sin realce	Áreas sin realce (anecoicas)
Absceso			
Características típicas	Realce en anillo, no realce central	Realce en anillo, no realce central	Hipoecogénico, no realce central
Características adicionales	Septos ecogénicos Segmentos de hígado realzados	Anillo hiper/isoecogénico Septos ecogénicos Segmentos de hígado realzados	

A diferencia de la HNF los adenomas presentan un realce homogéneo en fase arterial, pero el llenado es centrípeto y no centrífugo y no presentan la imagen en «radios de rueda» o «estrella». De todas maneras, el adenoma es una lesión que por sus características es de difícil diagnóstico, requiriendo con frecuencia el estudio histológico e incluso la resección.

Cambio graso focal

Las lesiones grasas focales pueden plantear dudas en ocasiones en pacientes oncológicos. En la CEUS estas lesiones muestran un comportamiento similar al resto del parénquima en todas las fases y son isoecogénicas con el parénquima circundante, por lo que la lesión suele desaparecer tras la administración del contraste.

Absceso

En CEUS muestra realce del contraste en un anillo periférico rodeando el área interior necrótica, que se visualiza hipoecogénica con ausencia de captación. Los tabiques también pueden realzarse y mostrar un aspecto en «panal de abeja» (arterias a lo largo de los márgenes y dentro de los septos internos que producen el realce denso y persistente de los septos, y ausencia de vasos dentro de las zonas liquidas o necróticas que son generalmente redondeadas, no realzadas en ninguna fase). En las zonas periféricas a la lesión puede haber áreas de parénquima con hipervascularización en fase arterial y zonas hipovasculares en fase portal que son consecuencia de los cambios vasculares secundarios al proceso inflamatorio en una zona de parénquima más o menos extensa. La CEUS tiene buena correlación con los signos descritos en TC y RM. A veces, sobre todo en pacientes con antecedentes de neoplasias, puede surgir el diagnóstico diferencial con metástasis hipovasculares, pero se diferencian del patrón en panal, muy especifico del absceso, por los bordes más irregulares que presenta el absceso y en que las metástasis, aunque muy débil, siempre presentan algún vaso central.

Lesiones quísticas

Rara vez se utilizan los contrastes para confirmar el diagnóstico de lesión quística. Su diagnóstico se realiza con ecografía convencional. En CEUS aparecen como lesiones no realzadas, con el contraste en ninguna fase, demostrando la ausencia de vascularización.

Nódulo de regeneración

El diagnóstico diferencial entre el nódulo de regeneración y el hepatoma de pequeño tamaño bien diferenciado es muy difícil e importante. El nódulo de regeneración se comporta en CEUS como el resto del parénquima circundante, sin embargo, los nódulos con displasia de alto grado a veces muestran un realce arterial que a veces es difícil de diferenciar de los CHC de pequeño tamaño e hipovasculares.

Lesiones ocupantes de espacio hepáticas malignas

Metástasis hepáticas

El patrón de las metástasis en CEUS va a depender de su vascularización y ésta, a su vez, está relacionada con el tamaño, y el comportamiento biológico del tumor primario. Con mucha frecuencia nos encontramos una vascularización irregular, lo que condiciona varios patrones en fase arterial:

- Ausencia de captación en un gran número de casos (metástasis hipovasculares), es el más frecuente.
- Anillo periférico hiperecogénico de grosor variable (por la presencia de vasos alrededor de la lesión).
- Moteado o captación heterogénea.
- Ecogénico de forma más o menos difusa en las metástasis hipervasculares (neuroendocrinos, mama, hipernefroma).

Pero lo más característico de las metástasis es que en fases tardías tanto las lesiones hipovasculares como las hipervasculares, en fase arterial se hacen hipoecogénicas (Fig. 33-3).

Es posible descubrir durante el estudio con contrastes nódulos metastásicos no detectados previamente mediante ecografía convencional, por tanto, la CEUS es más sensible que la ecografía convencional en la detección de metástasis, detectando un mayor número y lesiones más pequeñas, a la vez que mejora la nitidez. Dado que la exploración en la fase portal y sinusoidal dura más de 3 minutos, suele dar tiempo a examinar todo el parénquima hepático en busca de nódulos. En varios estudios, en pacientes con una exploración ecográfica adecuada, la CEUS presentó una exactitud similar a la TC con contraste. En el momento actual algunos autores consideran la CEUS y la TC como técnicas complementarias dado que la CEUS detecta metástasis en un 13,8% de casos en los que la TC no lo hace, y la TC en un 8,2% en los que la CEUS no las detecta.

El estudio intraoperatorio del hígado con contrastes de segunda generación en las metástasis de carcinoma colorrectal permite la detección de lesiones no descubiertas previamente, incluso con ecografía intraoperatoria, convirtiéndose posiblemente en una herramienta indispensable en la cirugía de las metástasis.

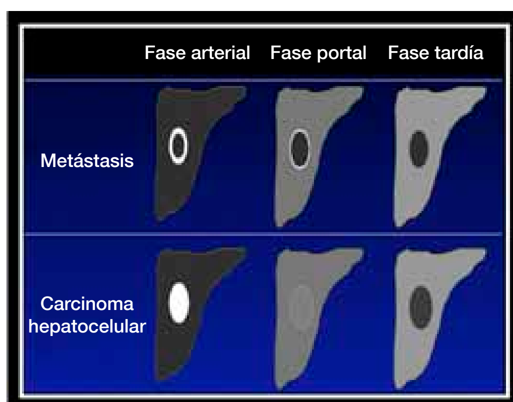


Figura 33-3. Esquema del comportamiento de las lesiones focales hepáticas más importantes: metástasis y carcinoma hepatocelular.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es el tumor primario más frecuente del hígado, con una incidencia creciente, representando el 5% de todos los cánceres en el mundo, siendo el sexto más frecuente, y actualmente es la primera causa de muerte de los pacientes cirróticos.

En el proceso de carcinogénesis del CHC se produce un progresivo incremento de la vascularización arterial y un descenso de la vascularización portal. La neoangiogénesis (formación de nuevos vasos anormales arteriales) da lugar a una característica fundamental del CHC que es la hipervascularización arterial. Por tanto, la demostración de la hipervascularización arterial es la clave del diagnóstico del CHC. Sin embargo, hay que tener en cuenta también que un pequeño porcentaje de CHC no está hipervascularizado. Por otro lado, se forman fístulas arteriovenosas intratumorales que condicionan un rápido lavado del contraste en las técnicas de imagen, por la alta velocidad de la sangre dentro del tumor. Estas características son las que van ser aprovechadas por las técnicas de imagen dinámicas como es la CEUS.

En pacientes con alto riesgo de desarrollar CHC, la ultrasonografía es la técnica más adecuada de seguimiento y debe ser empleada cada seis meses. La Asociación Americana para el Estudio del Hígado (AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL: *European Association for the Study of the Liver*) recomiendan su realización y han establecido unas guías para el manejo del CHC. El diagnóstico es posible con técnicas de imagen dinámicas, sin ser imprescindible la biopsia en pacientes con cirrosis. Las técnicas dinámicas de estudio son la TC, la RM y la CEUS. Cuando se detecta un nódulo entre 1-2 cm y su apariencia es típica (hipervascularización arterial y lavado posterior) en dos de estas técnicas, debe ser tratada como un CHC; en casos no típicos o no coincidentes es preciso el estudio histológico. En nódulos mayores de 2 cm, una técnica de imagen dinámica con hallazgos típicos hace innecesaria la biopsia. Los nódulos menores de 1 cm deben ser seguidos trimestralmente con ecografía. Por tanto, la CEUS juega un papel muy importante en el manejo del CHC. Sin embargo, en un porcentaje de casos es necesario el estudio histológico, dado que no es posible el diagnóstico con métodos no invasivos. Estos criterios, aunque validados en tumores de menos de 2 cm, son menos sensibles. Así, la CEUS ha demostrado una alta una alta sensibilidad, del 97%, en los tumores mayores de 3 cm y en los CHC de 2-3 cm del 92%, pero disminuye hasta 67-65% en las lesiones menores de 1 cm.

En ultrasonografía convencional, el CHC, aunque se sospeche por la imagen y por el contexto clínico, no muestra unas características lo suficientemente definidas que permitan realizar un diagnóstico con seguridad. Sobre todo los CHC de pequeño tamaño, a veces muy difíciles de diferenciar de nódulos de regeneración o sobre todo de los nódulos displásicos. La ecografía Doppler, aunque puede incrementar la exactitud de la ultrasonografía en la caracterización de los CHC, sin embargo, no es capaz de detectar pequeños vasos o flujos muy lentos dentro de la microvasculatura del tumor, además de los problemas de artefactos de movimiento, sobre todo en el lóbulo hepático izquierdo, y la escasa sensibilidad para las lesiones situadas en profundidad o de pequeño tamaño. La CEUS es una técnica superior a la exploración Doppler para detectar la hipervascularización, tanto por su sencillez como por la información que nos ofrece de las diferentes fases vasculares.

En CEUS, el patrón característico del CHC es una LOE hipervascularizada, claramente hiperecogénica en la fase arterial con lavado posterior, apareciendo hipoecogénica en la fase tardía.

El CHC en el 75-97% de los casos se detecta hiperecogénico en la fase arterial, con un claro realce en comparación con el hígado circundante. Este realce puede ser homogéneo o heterogéneo dependiendo de las características histológicas de la lesión, las áreas de distinta diferenciación tumoral, la degeneración grasa, la necrosis o los tabiques y los *shunts* intratumorales. Por tanto, las características del patrón en fase arterial van a depender del tamaño de la lesión y del grado de diferenciación del tumor, aunque a este respecto no todos los trabajos obtienen los mismos resultados. La ausencia de hipervascularización arterial sólo suele ocurrir en los bien diferenciados, que son generalmente más pequeños, posiblemente porque tienen un flujo más parecido al del parénquima que es predominantemente portal.

La perfusión arterial con CEUS muestra una buena concordancia con la TC. En algunos estudios la ecografía con CEUS detecta un 10% más de lesiones hipervascularizadas arteriales que la TC, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, se puede decir que la CEUS es al menos similar a la TC en detectar hipervascularización en el CHC. Recientes estudios que cuantifican la cantidad de contraste ponen de manifiesto su intensidad con la vascularización del CHC.

En pacientes cirróticos, la detección con SonoVue® de nódulos de 1-2 cm con hipervascularización arterial debe ser valorada de forma distinta a como se hace con otras técnicas y debe ser considerado

altamente sospechoso de CHC. Así, un reciente estudio muestra que la sola detección de hipervascularización arterial presenta una sensibilidad del 78%, una especificidad del 87% y un valor predictivo positivo del 92% para CHC.

Durante la fase portal se produce un lavado del contraste y la mayoría de los CHC se van haciendo menos ecogénicos hasta aparecer frecuentemente hipoecogénicos en la fase tardía, si bien el comportamiento no es tan constante como en la fase arterial (Fig. 33-4 A-C). La hipogenicidad no es tan marcada como en el caso de las metástasis. Por tanto, hay que tener presente que, aunque lo típico es que se hagan hipoecogénicos, un porcentaje importante de casos puede ser isoecogénico en las fases portal y tardía. Es más probable que los tumores bien diferenciados permanezcan en la fase tardía isoecogénicos que los poco diferenciados, que son generalmente hipoecogénicos; porque el lavado es más lento y tienen menos fístulas arteriovenosas, a veces el lavado se puede producir en 3 o 4 minutos o no producirse. En cualquier caso, el mantenimiento del realce de una lesión en fase portal o tardía no debe considerarse diagnóstico de benignidad en pacientes con riesgo de CHC, aunque generalmente son CHC bien diferenciados. El lavado tardío se correlaciona con buena diferenciación, pero la hipervascularición arterial es independiente de la diferenciación.

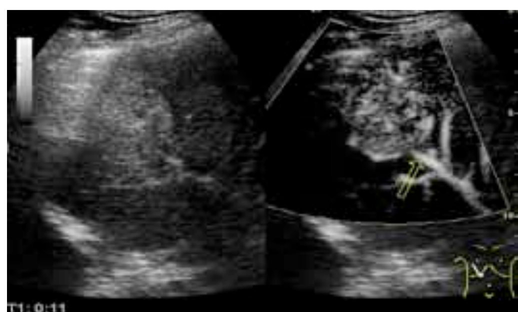


Figura 33-4. A. Carcinoma hepatocelular. Fase arterial. LOE de gran tamaño, que a los pocos segundos de inyectar el contraste presenta una captación difusa heterogénea (mitad derecha de la imagen).

En la tabla 33-3 se muestra la sensibilidad de la CEUS en el diagnóstico de CHC según los distintos trabajos en los que se aprecia un realce arterial completo o en mosaico seguido de un defecto de realce en la fase portal.

La CEUS, como se ha visto, es una técnica muy útil en el diagnóstico del CHC pero no para su detección, esto es debido a que la exploración de todo el parénquima hepático se realiza en muy poco tiempo y no existe tiempo suficiente para una exploración adecuada, por ello no está indicada su utilización como método de vigilancia en pacientes con riesgo de CHC.

Sí ha demostrado ser una técnica muy útil en el estudio de la trombosis portal. Así, estudios recientes muestran que el CEUS es superior a la ultrasonografía convencional y al Doppler color en la detección y caracterización de la trombosis benigna y maligna de la vena porta y de las venas hepáticas. Este hecho es fundamental ya que cambia el pronóstico y la estratificación de los pacientes con CHC. Los trombos malignos muestran las características propias del CHC, mostrando realce en la fase arterial.

El CHC debe ser diferenciado fundamentalmente del nódulo de regeneración y sobre todo del nódulo displásico. Habitualmente no muestra realce en la fase arterial, y en la fase portal y tardía muestra una captación similar al parénquima circundante. Más dudas

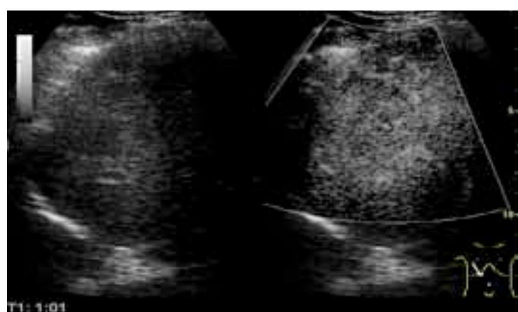


Figura 33-4. B. Carcinoma hepatocelular. Fase portal. La tumoración hipervascularizada de la Fig. 33-4.A se hace isoecogénica con el parénquima, siendo prácticamente imperceptible.

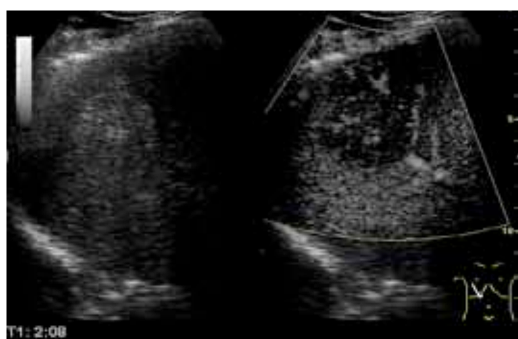


Figura 33-4. C. Carcinoma hepatocelular. Fase tardía. La lesión se ha lavado y aparece como hipoecogénica a los 2 minutos de la administración del contraste.

Tabla 33-3. Sensibilidad de la CEUS en el diagnóstico de CHC

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Exactitud
Hipervascularizacion completa o mosaico Hipovascularizacion portal	92%	86,7%	90,9%		
CHC < 2 cm • Hipervascularización 98% • Lavado 90,7%	79,6-91%	87-92,7%	90,7%	83,6%	86,5-89%

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

surgen con los nódulos displásicos de alto grado, que pueden presentar hipercaptación en la fase arterial al igual que los CHC pequeños y bien diferenciados (*carcinoma hepatocelular precoz*). En estos casos, si se tienen dudas razonables, se debe realizar una punción aspiración con aguja fina para realizar el diagnóstico anatomopatológico lo más precozmente posible.

Colangiocarcinoma intrahepático

El colangiocarcinoma intrahepático es un tumor maligno primitivo del hígado, originario del epitelio de los conductos biliares, que histológicamente corresponde a un adenocarcinoma glandular con abundante esclerosis y macroscópicamente tiene apariencia de una masa única o de múltiples masas confluentes, aunque también puede presentarse de forma difusa, sin embargo, esta última forma de presentación es mucho menos frecuente. Puede llegar a suponer 5-15 % de los tumores primarios hepáticos malignos.

El colangiocarcinoma aparece en el estudio con CEUS hiperecogénico en la fase arterial en más del 70% de los casos, en ocasiones con anilllo periférico hiperecogénico. En las fases portal o tardía es hipoecogénico en el 96% de los casos respecto al parénquima circundante.

Existen discrepancias con el comportamiento de este tumor en la TC con contraste, sólo el 30% son hipervasculares en la fase arterial y en la fase tardía el 76% son hiperdensos porque el estroma fibroso retiene contraste. Este hecho puede ayudar en el diagnóstico diferencial que generalmente se plantea con metástasis y con CHC. También pueden ser útiles la falta de antecedentes de hepatopatía y la ausencia de datos ecográficos de cirrosis. Además a veces, en el colangiocarcinoma pueden apreciarse canalículos biliares intrahepáticos dilatados. Sin embargo, en muchas ocasiones es necesario el estudio histológico para llegar a un diagnóstico de certeza.

Valoración de respuesta a tratamientos ablativos

La valoración de la respuesta al tratamiento ablativo del CHC (inyección percutánea de alcohol y radiofrecuencia, fundamentalmente) con contrastes ecográficos de segunda generación ha convertido a la ecografía en una técnica especialmente útil en esta situación. El hallazgo ecográfico fundamental con CEUS que sugiere la completa ablación del tumor es la desaparición de cualquier zona de captación arterial previa del contraste en el interior de la lesión (es decir, la ausencia de cualquier incremento parcial o total de la ecogenicidad en ella). Si existen áreas de tumor viables, éstas se ponen de manifiesto por la presencia de contraste durante la fase arterial. Lo mismo ocurre en caso de recidiva tras un tratamiento efectivo.

Diversos estudios han comparado la eficacia de la CEUS de segunda generación respecto a las otras dos técnicas radiológicas en esta indicación, especialmente la TC, considerada como el *gold standard*, comprobando que los resultados alcanzados son similares, con una exactitud del 95%. Además, la ecografía con contrastes de segunda generación presenta una serie de ventajas respecto a las técnicas radiológicas:

- La aplicación del tratamiento y la evaluación de su eficacia puede ser realizada por el mismo profesional utilizando el mismo equipo, lo que agiliza y simplifica el proceso.
- Se pueden comparar las imágenes pretratamiento y postratamiento, lo cual facilita que pueda completarse la terapia en caso de comprobarse la existencia de áreas viables de tumor, así como servir de guía para precisar la correcta dirección de la aguja hacia esas áreas donde no se ha conseguido la necrosis tumoral.
- Se puede repetir, si es necesario, por el amplio perfil de seguridad que posee. Además, el empleo de la ecografía con contraste propicia una reducción de los costes, puesto que permite reducir el número de sesiones necesarias para alcanzar una respuesta completa.

La realización de la CEUS tras la ablación para valorar si ésta ha sido efectiva, aunque con una baja sensibilidad, 27-40%, tiene una alta especificidad y algunos autores, aplicándola, han reducido el porcentaje de necrosis incompleta. Otros autores recomiendan realizar la primera evaluación con CEUS para ver la respuesta terapéutica con radiofrecuencia al día siguiente del procedimiento terapéutico. Un mes después de finalizado el tratamiento se hará siempre un control con CEUS, posponiendo la TC o la RM a los 3 meses para detectar la recurrencia marginal que permite, no solo la valoración de la respuesta al tratamiento, sino el estudio del resto del parénquima y, de esta manera, detectar nuevos focos de CHC.

La CEUS tiene una sensibilidad del 91% y una especificidad del 97% para la evaluación del tumor residual después de la ablación y una buena concordancia con la TC y la RM.

Aplicaciones prácticas

La ecografía con contraste de segunda generación (hexafluoruro de azufre) ha supuesto un avance importante en el estudio de las lesiones ocupantes de espacio hepáticas, por ser una técnica fácil, rápida, realizable a la cabecera del paciente, no tóxica, aplicable en cualquier paciente incluso con insuficiencia renal y coste-efectiva.

Permite una detallada información de la vascularización de las LOE hepáticas, mediante la exploración del patrón dinámico vascular de las lesiones en todas las fases hepáticas: arterial, portal y tardía. Mejora la visualización de la vascularización tumoral mediante el empleo del Doppler y disminuye la variabilidad interobservador. Esto permite la diferenciación entre lesiones benignas y malignas, así, las lesiones malignas son hipoecogénicas en la fase tardía, mientras que las benignas son hiperecogénicas o isoecogénicas en esta fase. Su precisión diagnóstica para detectar y caracterizar lesiones focales es similar y en ocasiones superior a la de la TC y la RM. Además, la visión en tiempo real de la CEUS evita la pérdida de información, capacidad que no poseen la TC o la RM.

También se utiliza con excelentes resultados para la evaluación de la respuesta a los tratamientos ablativos.

Puntos clave

- La aparición de los medios de contraste ecográficos ha hecho que en la actualidad el estudio hepático con ecografía sea comparable a los estudios con la TC y la RM en su rendimiento. El realce del parénquima muestra su microvasculatura mejorando la detección de lesiones y su caracterización; pero el contraste también se emplea para ver los vasos más grandes, especialmente si hay duda acerca de la permeabilidad de éstos, ya que aumenta la calidad y la duración de la señal Doppler y mejora la relación señal-ruido.
- Existen ya varios estudios multicéntricos con un número elevado de pacientes que han reflejado el alto rendimiento diagnóstico de la ecografía con contraste en la caracterización de lesiones focales hepáticas.
- La fase tardía de la visualización de imágenes tras la inyección de contraste dará mayor información en cuanto a la benignidad y malignidad de la lesión, mientras que las fases arterial y portal darán información sobre la naturaleza de la lesión.
- La ecografía con contraste es una técnica de imagen dinámica que permite junto con la TC y la RM el diagnóstico de un carcinoma hepatocelular sin ser imprescindible la biopsia en pacientes con cirrosis. Cuando se detecta un nódulo entre 1-2 cm y su apariencia es típica (hipervascularización arterial y lavado posterior) en dos de estas técnicas, debe ser tratada como un carcinoma hepatocelular. En casos no típicos o no coincidentes es preciso el estudio histológico.

Lecturas recomendadas

- Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterization of liver metastasis. Eur Radiol 2004;14(supl 8):s25-s33.
- Bartolotta TV, Midiri M, Quaia E et al. Liver haemangiomas undetermined at grey-scale ultrasound: contrast-enhancement patterns with SonoVue and pulse –inversion US. Eur Radiol 2005;15:685-93.
- Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, De Maria M. Hepatocellular cancer response to radiofrequency tumor

ablation: contrast-enhanced ultrasound. Abdom Imaging 2008;33:501-11.

- BartolottaTV, Taibbi A, Midiri M, Lagalla R. Focal Liver Lesions: contrast- enhanced ultrasound. Abdom Imaging 2009;34:193-209.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-36.
- Catalano O, Sandomenico F, Raso MM, Siani A. Low mechanical index contrast-enhanced sonographic findings of pyogenic hepatic abscesses. AJR Am J Roentgenol 2004;182:447-50.
- Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T et al. Guidelines and good practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – Update 2008. Ultraschall Med 2008;29:28-44.
- Ding H, Wang W, Huang B et al. Imaging of focal liver lesions. Low-mechanical-index real-time ultrasonography with Sonovue. J Ultrasound Med. 2005;24:285-97.
- D'ofronio M, Faccioli N, Zamboni G et al. Focal liver lesions in cirrhosis: value of contrast-enhanced ultrasonography compared with Doppler ultrasound and alfa-fetoprotein levels. Radiol Med 2008;113:978-91.
- D'Onofrio M, Vecchiato F, Cantisani V et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma (IPCC): comparison between perfusion ultrasound and CT imaging. Radiol Med 2008;113:76-86.
- Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW, Wolf KJ. Ultrasonografic detection of focal liver lesions: increased sensibility and specificity with microbubble contrast agents. Eur Radiol 2003;46:147-159.
- Jang HJ, Kim T, Burns PN, Wilson SR. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. Radiology 2007;244:898-906.
- Kim TK, Jang HJ, Burns PN, Murphy-Lavallee J, Wilson SR. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. AJR. 2008;190:58-66.
- Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2008;48:848-857.
- Liu G, Xu H, Lu, Xie XY et al. Enhancement pattern of hepatocellular carcinoma: comparison of real-time contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography. Clinical Imaging 2006;30:315-21.
- Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. J Hepatol 2008;48(suppl1):s20-s37.
- Lu MD, Yu XL, Li AH et al. Comparison of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced CT or MRI in monitoring percutaneous thermal ablation procedure in patients with hepatocellular carcinoma: a multi-center study in China. Ultrasound Med Biol 2007;33:1736-49.
- Piscaglia F, Bolondi L. Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. Ultrasound Med Biol 2006 Sep;32:1369-75.
- Piscaglia F, Corradi F, Mancini M et al. Real time contrast enhanced ultrasonography in the detection of the liver metastases from gastrointestinal cancer. BMC Cancer 2007;7:171.
- Quaia E, Callida F, Bertolotto M et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. Radiology 2004;232:420-30.
- Ricci P, Cantisani V, D`Onofrio M et al. Behavior of hepatocellular adenoma on rela-time low-mechanical index contrast- enhanced ultrasonography with a second generation contrast agent. J Ultrasound Med 2008;27:1719-26.
- Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue®- enhanced sonography: International multicenter-study in compararison to CT an MRI. World J Gastroenterol 2009;15:3748-56.
- Ungermann L, Elias P, Zizka J, Ryska P, Klzo L. Focal nodular hyperplasia: spoke-wheel arterial pattern and other signs on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. Eur J Radiol. 2007;63:290-4.
- von Herbay A, Vogt C, Willers R, Häussinger D. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue. Differentiation between bening and malignant hepatic lesions. J Ultrasound Med 2004;23:1557-68.
- Wang Z, Tang J, An L et al. Contrast-enhanced ultrasonography for assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma. J Ultrasound Med 2007;26:757-62.
- Yen YH, Wang JH, Lu SN et al. Contrast-enhanced ultrasonographic spoke-wheel sing in hepatic focal nodular hyperplasia. Eur J Radiol. 2006;60:439-44.

34

Valor del sistema TNM en el pronóstico del hepatocarcinoma

B. Peñas García

DEFINICIONES

- **Hepatocarcinoma:** constituye la neoplasia maligna hepática primaria más común en adultos. Es el sexto cáncer más frecuente en el mundo y causa más de 600.000 muertes al año, siendo además la tercera causa de defunción relacionada con el cáncer y la principal causa de fallecimiento en los pacientes con cirrosis en los países occidentales. Afecta de forma casi exclusiva a los enfermos con cirrosis hepática, la cual se considera por tanto una enfermedad preneoplásica, con una incidencia que varía entre 3 y 5% anual, por año de seguimiento. Su incidencia y mortalidad se ha incrementado en los últimos años en Europa y en Estados Unidos, mientras que las de las otras complicaciones relacionadas con la cirrosis han disminuido, debido a la elevada prevalencia de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C y otras causas de enfermedad hepática crónica como la esteatohepatitis no alcohólica y la enólica. La cirrosis pues es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta neoplasia, y la población que la padece debe ser incluida en programas de vigilancia para el diagnóstico en estadios tempranos de esta patología.
- **Hepatocarcinoma fibrolamelar:** es una variedad histológica poco frecuente del carcinoma hepatocelular con características clínicas y patológicas propias. El tumor se presenta predominantemente en adolescentes y en adultos jóvenes, la incidencia entre hombres y mujeres es igual, y usualmente no hay antecedentes de cirrosis o exposición al virus de la hepatitis B. El hepatocarcinoma fibrolamelar debe distinguirse particularmente de la hiperplasia nodular focal, porque los dos se ven en adultos jóvenes sin historia de cirrosis y porque ambos tienen un área de cicatriz central como un sello de distinción. Ésta es particularmente importante porque el primero requiere la resección para su curación y la segunda sólo de observación.
- **Estadificación:** es una herramienta que proporciona un lenguaje común a la hora de describir el cáncer. El sistema más extendido es el denominado TNM, que se actualiza periódicamente por el Comité Conjunto Americano del Cáncer, en inglés *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), y se basa en tres criterios: el tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos (N) y la diseminación a distancia (M). Los resultados se combinan para determinar el estadio del cáncer.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) o hepatocarcinoma es un tumor agresivo que en la mayoría de los casos se desarrolla en el seno de hepatopatías crónicas evolucionadas y cirrosis hepática. A pesar de los avances acontecidos en los últimos años en las pruebas de imagen para su detección y tratamiento, todavía se sigue diagnosticando en etapas avanzadas de la enfermedad en un alto porcentaje de pacientes, con supervivencias medias bajas a medio plazo. La necesidad de modelos pronósticos y de sistemas de estadificación para la categorización correcta de estos pacientes es clara; sin embargo, presenta ciertas características especiales que hacen que su desarrollo sea muy complejo. Por un lado, el pronóstico del CHC viene determinado no sólo por el propio tumor, sino también por el grado de disfunción hepática, que en muchas ocasiones condiciona la evolución de la enfermedad, presentando

además una gran heterogeneidad, reflejo de la presencia de diferentes factores de riesgo y epidemiológicos. Así mismo, sólo el 20% de los pacientes serán subsidiarios de tratamiento quirúrgico, por lo que los sistemas clásicos basados en los hallazgos histológicos no pueden ser ampliamente aplicados. De las distintas clasificaciones desarrolladas hasta el momento (Okuda, CLIP, CUPI, JIS, TNM y BCLC, entre otras), actualmente no existe consenso sobre cuál es la más idónea para la estadificación y la estimación pronóstica de estos pacientes, dado que algunas de ellas presentan serias limitaciones predictivas y ninguna ha sido validada de forma global.

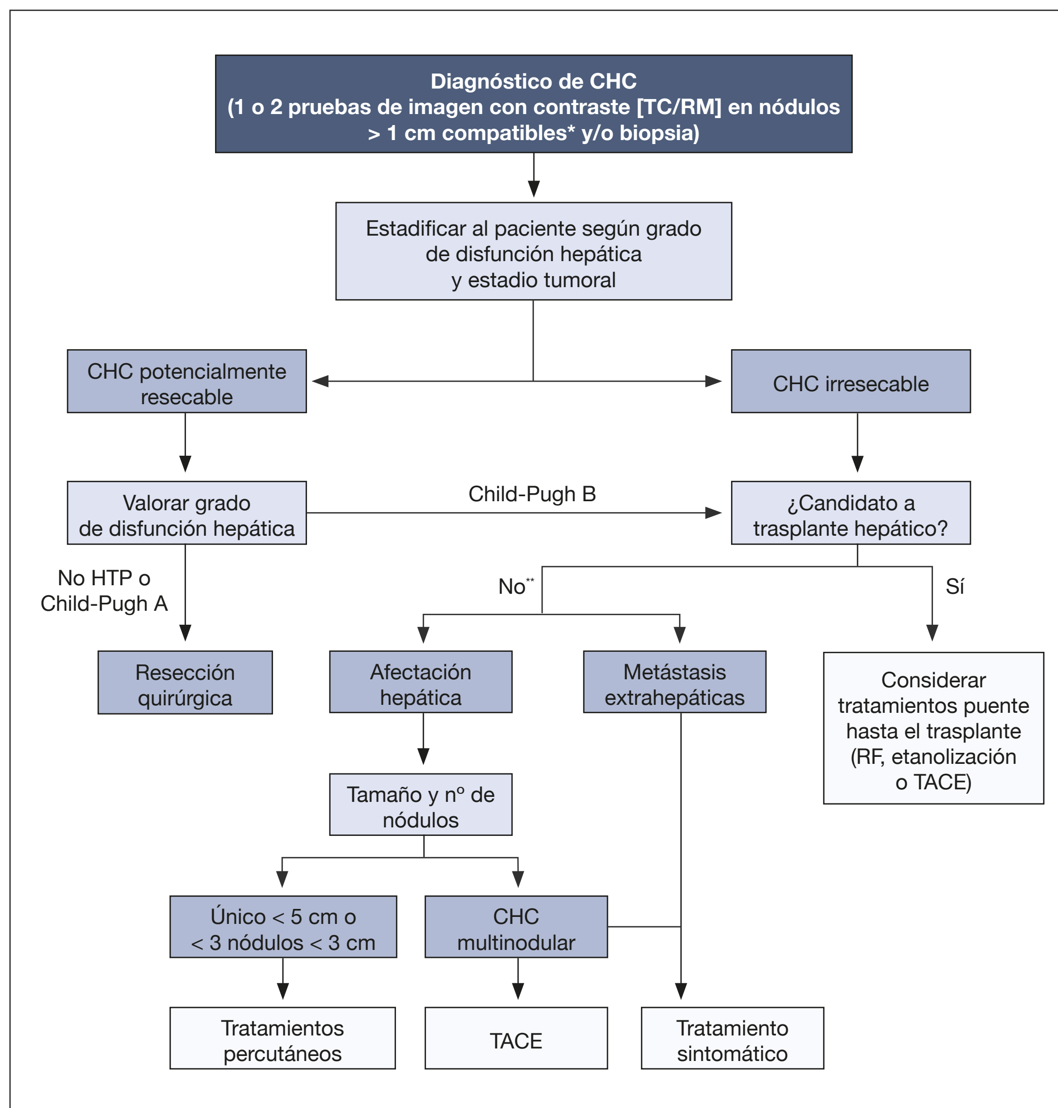


Figura 34-1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del carcinoma hepatocelular.

CHC: carcinoma hepatocelular; HTP: hipertensión portal; RF: radiofrecuencia; RM: resonancia magnética; TACE *(transarterial chemoemblization)*: quimioembolización transarterial; TC: tomografía computarizada.

* Realce en fase arterial y lavado rápido del contraste en la fase portal y tardía.

** No candidato al trasplante por exceder los Criterios de Milán y/o por la presencia de enfermedades concomitantes que lo contraindiquen.

Descripción del algoritmo

En los últimos 20 años se ha producido un gran progreso en el diagnóstico del CHC; se han identificado grupos de alto riesgo sobre los que los programas de vigilancia deben ser más exhaustivos y el número de pacientes diagnosticados en estadios más tempranos de la enfermedad se ha incrementado (a pesar de lo cual, hasta un 70% lo son en fases avanzadas con una supervivencia media baja). Las distintas herramientas terapéuticas de las que disponemos (el trasplante hepático, la resección quirúrgica, las terapias ablativas percutáneas, la quimioembolización transarterial, los nuevos agentes como el sorafenib) son aplicadas en función de las características clinicopatológicas de los pacientes y del grado de disfunción hepática, a pesar de lo cual, el manejo óptimo de estos enfermos todavía resulta controvertido. Es por ello que la necesidad de desarrollar modelos que puedan establecer el pronóstico y estratificar correctamente a estos pacientes ha aumentado, para así poder seleccionar de manera más precisa el tratamiento más idóneo.

Los sistemas de estadificación, por tanto, deben ser herramientas útiles, que proporcionen información para estimar el pronóstico de la enfermedad, seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente, poder evaluar el resultado de las diferentes terapias aplicadas y permitir comparar la información entre los diferentes grupos de trabajo sin ambigüedad (Fig. 34-1). En oncología, el pronóstico de los tumores sólidos, depende en general del estadio del mismo al diagnóstico, y otros factores como la histología y la edad del paciente son marginalmente considerados. Sin embargo, el CHC constituye una neoplasia particular, ya que en la mayoría de los casos asienta sobre un hígado cirrótico, por lo que su evolución no sólo depende del tumor sino también de la gravedad de la patología hepática subyacente, siendo ésta y sus complicaciones la que establece en gran medida la aplicabilidad y la efectividad de los diferentes tratamientos disponibles y, en muchos casos, la evolución de la enfermedad. Es por ello que en el CHC no sólo se necesitan sistemas de estadificación que consideren la extensión tumoral, sino verdaderos modelos pronósticos que tengan en cuenta todas aquellas variables que puedan influir en la supervivencia de estos pacientes. Por tal motivo, los sistemas pronósticos unidimensionales que tienen en cuenta de forma individual cada una de estas patologías, como la Escala de Child-Pugh, el *Model for End stage Liver Disease* (MELD) o la clasificación de tumor, ganglios y metástasis (TNM), carecen de la precisión necesaria para predecir la supervivencia de los pacientes con CHC.

Se han descrito múltiples factores pronósticos relacionados con el CHC y con el grado de disfunción hepatocelular como importantes contribuidores a la evolución final de la enfermedad (Tabla 34-1), los cuales deben ser tenidos en cuenta a la hora de desarrollar un modelo pronóstico, contribuyendo a la gran complejidad en la elaboración de los mismos. Así, según la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*), estos modelos deben considerar variables como el estadio tumoral al diagnóstico, el grado de disfunción hepática y el estado físico general del paciente, mientras que la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL: *European Association for the Study of the Liver*) también estima necesario valorar la eficacia del tratamiento, ya que la supervivencia en estadios iniciales se puede ver modificada por éste.

Los distintos sistemas de estadificación del CHC de que disponemos, presentan importantes limitaciones en la clasificación de los pacientes, no existiendo ninguno ampliamente validado y que se adopte globalmente. Además, no son suficientemente precisos porque contienen variables que proporcionan una información pronostica débil, están basadas en datos recogidos fundamentalmente en el momento del diagnóstico, que no tienen en cuenta la evolución posterior, y sobre estudios la mayoría de ellos retrospectivos con poblaciones a menudo no bien definidas.

Tabla 34-1. Principales factores pronósticos en el hepatocarcinoma
Relacionados con el tumor
• Número y tamaño de los nódulos • Presencia/ausencia de invasión macrovascular • Presencia/ausencia de extensión extrahepática
Relacionados con la función hepática
• Clasificación de Child-Pugh • Bilirrubina sérica • Albúmina sérica • Presencia/ausencia de hipertensión portal
Relacionados con el estado físico
• Presencia de síntomas • Clasificación ECOG*
* ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Hasta el momento, existen al menos ocho sistemas de estadificación, con parámetros diferentes, reflejo de la heterogeneidad metodológica empleada para su desarrollo y de las distintas poblaciones empleadas para su definición. Algunos de ellos han sido validados en diferentes cohortes de pacientes, mientras que otros necesitan validación externa. Aunque el presente capítulo trata de la utilidad del sistema de estadificación TNM, es necesaria una breve descripción de los principales modelos pronósticos para entender el contexto actual y la dificultad que encontramos a la hora de seleccionar el más adecuado para la correcta categorización de los pacientes en el ámbito clínico habitual.

Sistema de estadificación Okuda

Fue el primer modelo desarrollado que combinaba la función hepática (incluyendo parámetros como los niveles séricos de albúmina y bilirrubina y la presencia ascitis) y el tamaño tumoral (Tabla 34-2), pero no valora parámetros importantes como si el tumor es unifocal, multifocal o difuso, o la presencia de invasión vascular, de metástasis ganglionares o a distancia. Dado que la mayoría de los pacientes clasificados de acuerdo con este sistema no serían candidatos a resecciones quirúrgicas, se trata de un modelo puramente clínico. En un estudio la supervivencia fue de 8,3; 2 y 0,7 meses en pacientes no tratados con estadios de Okuda I, II y III respectivamente. Esta clasificación, ampliamente utilizada en las pasadas décadas, es incapaz de distinguir entre estadios tempranos (que se podrían beneficiar de tratamientos más radicales y intensivos) y avanzados de la enfermedad. Cuando además se ha comparado con otros modelos pronósticos desarrollados más recientemente se ha demostrado su baja capacidad predictiva.

Clasificación francesa

Esta clasificación combina cinco variables (escala de valoración funcional de Karnofsky, bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina sérica, niveles de alfafetoproteína y trombosis portal) (Tabla 34-2) que clasifican a los pacientes en tres diferentes estadios, con una supervivencia estimada a los 2 años de 72, 34 y 7% respectivamente, reflejo de que la población incluida mayoritariamente presentaba estadios avanzados de la enfermedad. Comparado con otros modelos, ha demostrado tener una capacidad pronóstica limitada en los pacientes en estadios tempranos del CHC.

Tabla 34-2. Variables pronósticas de los sistemas de estadificación para el CHC

	Variables			
	Estadio tumoral	**Función hepatica**	**Estado funcional***	**Estadios**
Okuda	50% del hígado afecto	Bilirrubina Albúmina Ascitis	-	1, 2, 3
Francesa	Invasion portal Alfafetoproteína	Bilirrubina Fosfatasa alcalina	Karnosfky	1, 2, 3
CLIP	Invasión portal < / > 50% hígado afecto Alfafetoproteína	Child-Pugh	-	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6
BCLC	Invasión portal Metástasis Morfología Okuda	Child-Pugh Hipertensión portal Bilirrubina	ECOG*	A, B, C, D
CUPI	TNM Alfafetoproteína	Ascitis Bilirrubina Fosfatasa alcalina	Síntomas	1, 2, 3
TNM	Morfología Invasion vascular Metástasis	Fibrosis	-	I, II, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb
JIS	TNM	Child-Pugh	-	0, 1, 2, 3, 4, 5

* Estado funcional medido según la clasificación del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

Sistema *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP)

Este modelo incluye cuatro variables que, combinadas, dan lugar a 7 estadios distintos, con una media de supervivencia de 36, 22, 9, 7 y 3 meses para las categorías 0, 1, 2, 3 y de 4 a 6, respectivamente (Tabla 34-2). Basado en un estudio retrospectivo, posteriormente fue validado por los mismos autores y otros grupos y ha sido comparado con el sistema de estadificación de Okuda, con las versiones iniciales de la clasificación TNM y con la clasificación funcional de Child-Pugh, mostrándose superior a éstos a la hora de predecir la supervivencia.

Escala *Chinese University Prognostic Index* (CUPI)

Basándose en una cohorte de más de 900 pacientes, combina el sistema TNM convencional con otros factores relacionados con la enfermedad hepática y el tumor, y divide a los pacientes en tres categorías diferentes (Tabla 34-2). En diferentes estudios realizados en Asia ha demostrado poseer mayor capacidad de predecir la supervivencia que el sistema Okuda y CLIP, pero su poder discriminativo en estadios tempranos de la enfermedad es cuestionable.

Clasificación *Japanese Integrated Staging* (JIS)

Asocia la clasificación TNM (pero con una clasificación T diferente) con el Child-Pugh, mostrándose superior a otros modelos en su capacidad predictiva (Tabla 34-2). Sólo empleado en Japón, necesita estudios que evalúen su validez en los países occidentales.

Sistema de estadificación *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC)

Está basado en los resultados obtenidos en el seno de numerosos estudios de cohortes y estudios controlados y aleatorizados realizados por el grupo de Barcelona, y fue elaborado con el objetivo de definir el pronóstico y la aplicabilidad de diferentes estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad potencialmente curable, ya que los modelos desarrollados anteriormente sólo proporcionaban información útil en estadios avanzados del CHC. Utiliza variables relacionadas con el estadio tumoral, el grado de disfunción hepática, el grado de funcionalidad física y con los síntomas constitucionales, definiendo cuatro grupos de riesgo descritos mediante el empleo de un algoritmo (Figura 34-2). El *Estadio 0* definiría un CHC muy temprano, siendo estos pacientes los candidatos ideales para ser sometidos a una resección quirúrgica. En el *Estadio A* estarían incluidos aquellos con un CHC temprano, asintomáticos, candidatos a terapias radicales (resección, trasplante hepático o tratamientos percutáneos); en el *Estadio B*, estarían los CHC intermedios que se beneficiarían de quimioembolización; en el *Estadio C*, los CHC avanzados que pudieran recibir nuevos agentes como el sorafenib u otros en el seno de ensayos clínicos y en el *Estadio D*, los CHC en fase terminal, que precisarían sólo tratamientos para el control sintomático. La supervivencia estimada de estos subgrupos de pacientes a los 3 años sería de 75, 50 y 10% para los estadios tempranos, intermedios y avanzados respectivamente.

Esta clasificación parece proveer una información útil para guiarnos en la elección del tratamiento más adecuado, pudiendo seleccionar a pacientes en estadios muy iniciales de la enfermedad que se podrían beneficiar de terapias intensivas con intención curativa. Además, recientemente ha sido validado como el mejor sistema pronóstico frente a otros (Okuda, CLIP, JIS, AJCC-TNM y UNOS-TNM), proporcionando una información más precisa sobre todo en el subgrupo de pacientes con CHC en estadios tempranos. Esta clasificación ha sido validada externamente y ha sido refrendada por la AASLD y la EASL.

Clasificación TNM

El AJCC desarrolló el sistema tumor, ganglios y metástasis (TNM) para la estratificación de los pacientes con CHC, con el fin de predecir su supervivencia tras la resección hepática. El sistema TNM convencional, el cual contenía únicamente variables relativas al estadio tumoral (número y localización de los ganglios linfáticos, tamaño del mayor y presencia de invasión vascular o de órganos vecinos), fue principalmente estudiado en el ámbito quirúrgico y mostró un escaso poder predictivo pronóstico en pacientes tanto sometidos a resección quirúrgica como a trasplante hepático, siendo además innecesariamente complejo.

En el año 2002, basándose en una serie retrospectiva de 557 pacientes que fueron sometidos a resección hepática, la clasificación fue revisada, reconociendo como factores importantes relacionados con la supervivencia: el número de tumores y su tamaño, la presencia y la extensión de la invasión vascular y el

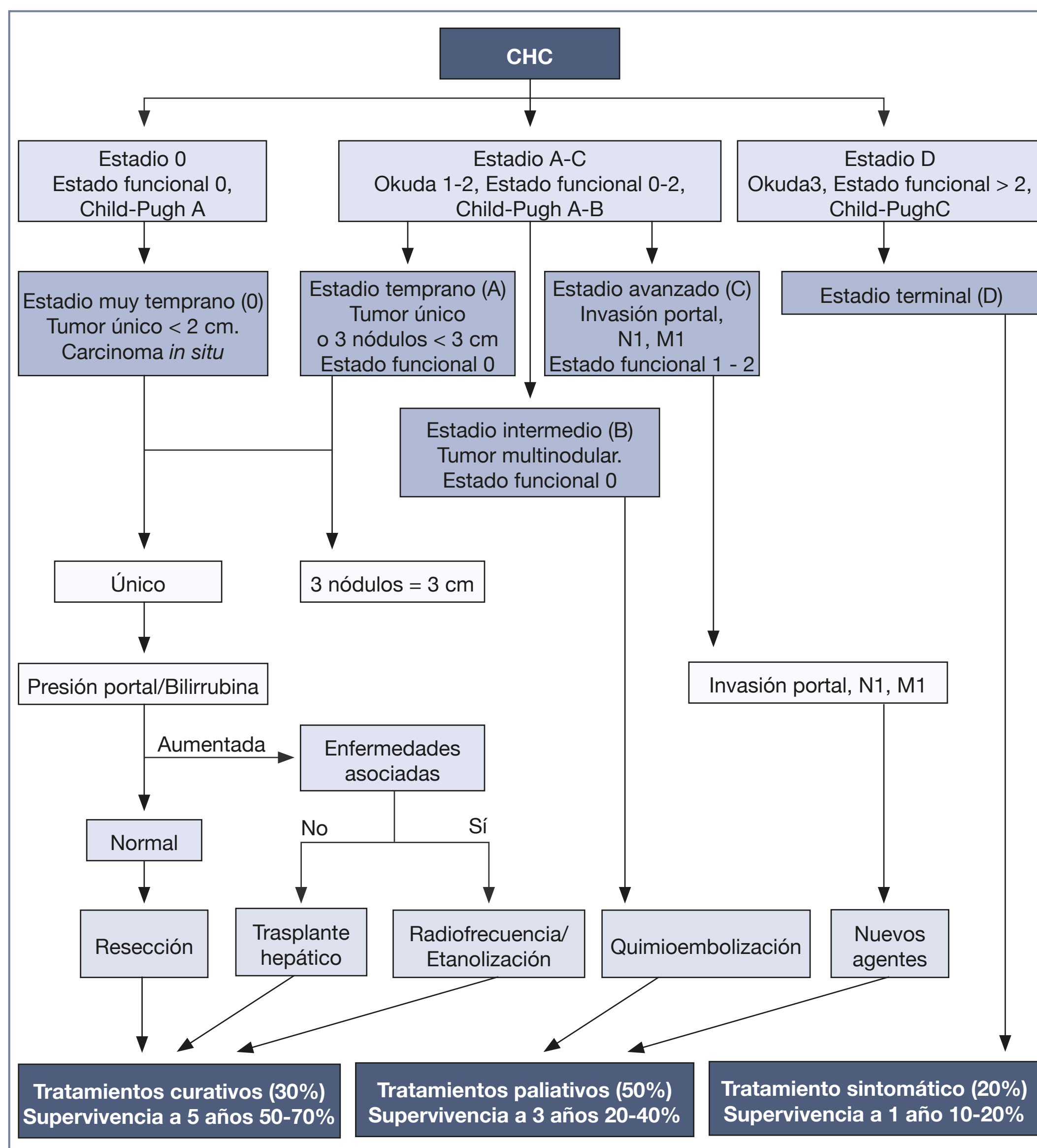


Figura 34-2. Clasificación BCLC. El estado funcional está medido según la clasificación del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

grado de fibrosis hepática y/o cirrosis; simplificando de 10 complejas subcategorías de la T de la edición anterior a sólo 3. A pesar de esta revisión, la clasificación de la T continuaba con fallos a la hora de predecir el pronóstico de los CHC localmente avanzados. Las tasas de supervivencia a los 5 años con esta nueva clasificación TNM son del 55% en el estadio I, del 37% en el II y del 16% en el III, demostrando esta séptima edición, además, tener un poder predictivo superior a la anterior y siendo validada como el sistema más preciso para la estratificación pronóstica de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Sin embargo, en recientes estudios parece tener un poder predictivo inferior de supervivencia al sistema BCLC en pacientes sometidos a hepatectomía parcial. Así mismo, en pacientes con cirrosis hepática este sistema se ha mostrado inferior a otros en los que se evalúa de manera más completa el grado de disfunción hepática como el Okuda, el CLIP y el BCLC para estimar la supervivencia de estos enfermos.

Esta séptima edición del TNM, por tanto, parece mejorar la estratificación de los tumores susceptibles de resección quirúrgica, pero su aplicabilidad sigue siendo controvertida en pacientes no operables. Además, aunque la mejoría en las técnicas de imagen permite la estadificación sin utilizar métodos invasivos de manera cada vez más precisa, su utilización prequirúrgica es, en ocasiones, compleja dado que depende de detalles que sólo la evaluación histopatológica de la pieza resecada puede aportar.

Este sistema ha sido recientemente revaluado (Tabla 34-3) y sometido a una reclasificación, siendo los principales cambios realizados:

- El nuevo sistema sólo incluye al CHC, siendo los tumores de la vía biliar intrahepática estratificados a parte.

Tabla 34-3. Clasificación TNM según el AJCC. 7ª edición, 2010

Tumor primario (T)	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor solitario sin invasión vascular
T2	Tumor solitario con invasión vascular o múltiples tumores ninguno de ellos mayor de 5 cm
T3a	Múltiples tumores mayores de 5 cm
T3b	Tumor único o múltiples de cualquier tamaño que invaden la rama principal de la vena porta o la vena hepática
T4	Tumor(es) con invasión directa de órganos adyacentes como la vesícula biliar o con perforación a peritoneo visceral
Nódulos linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existen metástasis ganglionares
N1	Metástasis ganglionares
Metástasis a distancia (M)	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Escala de fibrosis* (F)	
F0	Escala de fibrosis 0-4 (no fibrosis o fibrosis moderada)
F1	Escala de fibrosis 5-6 (fibrosis grave o cirrosis)

Grupos pronósticos			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIa	T3a	N0	M0
Estadio IIIb	T3b	N0	M0
Estadio IIIc	T4	N0	M0
Estadio IVa	Cualquier T	N1	M0
Estadio IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1

cTNM es la clasificación clínica y pTNM incluye la histológica.
* La escala de fibrosis se basa en la Escala de Ishak para valorar la fibrosis hepática.

- La categoría T3 se divide para reflejar el diferente pronóstico entre los pacientes con múltiples tumores, cualquiera de los cuales > 5 cm (T3a, estadio IIIA) frente a los tumores de cualquier tamaño que engloban la vena porta principal o la vena hepática (T3b, estadio IIIB).
- Un tumor T4 (con invasión directa de los órganos adyacentes o perforación visceral a peritoneo) constituye un estadio IIIC de la enfermedad.
- La afectación de los ganglios subfrénicos no se considera metástasis a distancia, pero sí la afectación ganglionar regional (N+, estadio IVA).

Además, se vuelve a incluir el grado de fibrosis hepática como un factor pronóstico significativo, pero sin tener en cuenta el grado de disfunción hepática en la estadificación final del tumor, por lo que se suele emplear combinado con otros modelos que sí lo contemplan. Esta nueva reclasificación, no obstante, requiere de estudios que la validen, sin olvidar que su uso sigue siendo limitado por los mismos motivos que la anterior (continúa basándose en hallazgos anatomopatológicos y el grado de funcionalidad hepática sigue sin ser considerado).

Aplicaciones prácticas

El desarrollo de sistemas de estadificación constituye un proceso dinámico debido a la mejoría constante en el conocimiento de los factores biológicos, genéticos y moleculares implicados en la carcinogénesis del CHC, que obliga a una revisión constante de los mismos. Las características propias de esta enfermedad, que hacen que tanto el tumor como la enfermedad hepática subyacente desempeñen un papel pronóstico fundamental en la evolución de estos enfermos, y el hecho de que el impacto del tratamiento también debe ser considerado cuando estimamos la expectativa vital de estos pacientes, contribuyen a que la elaboración de modelos pronósticos precisos sea muy dificultosa.

Como hemos comentado, los sistemas unidimensionales, que sólo tienen en cuenta por separado el tumor o el grado de disfunción hepática, han sido superados por otros modelos que intentan integrar los dos aspectos de la enfermedad. Sin embargo, no existe consenso acerca de cuál de las clasificaciones de que disponemos actualmente predice mejor la supervivencia de los pacientes con CHC. En general, aquellos que incluyen hallazgos histopatológicos, como la nueva clasificación AJCC-TNM, parecen ser mejores estimadores del pronóstico de los pacientes sometidos a resección quirúrgica o a trasplante hepático (si bien existen algunos estudios discordantes publicados recientemente) que los puramente clínicos, sin embargo, carecen de poder predictivo suficiente en aquellos pacientes no sometidos a cirugía; así mismo, al no considerar el grado de disfunción hepática, presentan serias limitaciones en algunos individuos, mostrándose inferiores a sistemas como el Okuda, el CLIP o el BCLC en los pacientes con cirrosis avanzada. Dentro de los sistemas que consideran el grado de disfunción hepática, el BCLC se ha mostrado superior a los demás, siendo refrendado por las principales asociaciones de hepatólogos (AASLD y EASL).

Por ello, una posible aproximación práctica desde el punto de vista de los modelos pronósticos sería emplear aquellos que incluyen sólo variables clínicas para una estadificación inicial de los pacientes (y a falta de nuevos estudios que lo confirmen de manera universal, en nuestro medio se recomendaría el empleo del BCLC), utilizando también el AJCC-TNM en aquellos pacientes sometidos a cirugía para obtener una información más precisa.

Son necesarias, no obstante, la mejora y la validación global de los sistemas actualmente desarrollados para un manejo más completo de estos pacientes.

Puntos clave

- El pronóstico del CHC viene determinado no sólo por el propio tumor, sino también por el grado de disfunción hepática, que en muchas ocasiones condiciona la evolución de la enfermedad. Por ello, los sistemas de estadificación óptimos en el hepatocarcinoma deben considerar la extensión tumoral y todas aquellas variables que puedan influir en la supervivencia de estos pacientes.
- La séptima edición del TNM tiene una limitada aplicabilidad en pacientes no operables, ya que depende de la evaluación histopatológica de la pieza resecada.
- El sistema de estadificación BCLC, ha sido validado como el mejor sistema pronóstico frente a otros (Okuda, CLIP, JIS, AJCC-TNM y UNOS-TNM), proporcionando una información más precisa, sobre todo en el subgrupo de pacientes con CHC en estadios tempranos.

Lecturas recomendadas

- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries T. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology 2004;127(5 Suppl): S5-S16.
- Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:519-24.
- Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-2.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of Hepatocellular carcinoma development. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J Hepatol 2001;35:421-30.
- Cabrera R, Nelson R. Review article: the management of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2010:31:461-76.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1999;31:133-41.
- Cillo U, Bassanello M, Vitale A et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? J Hepatol 2004;40:124-31.
- Cillo U, Vitale A, Grigoletto F et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. J Hepatol 2006;44:723-31.
- Daniele B, Perrone F. Staging for liver cancer. Clin Liver Dis 2005;9:213-23.
- Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new staging system. Cancer 2000;89:2266-73.
- Fleming I. AJCC/TNM Cancer staging, present and future. J Clin Oncol 2001;77:233-6.
- Georgiades CS, Liapi E, Frangakis C et al. Prognostic accuracy of 12 liver staging systems in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2006;17:1619-24.
- Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol 2003;38:207-15.
- Lei HJ, Chau GY, Lui WY et al. Prognostic value and clinical relevance of the 6th ediction 2002 American Joint Comitte on Cancer staging system in patients with resecable hepatocellular carcinoma. J Am Coll Surg 2006;203:426-35.
- Leung TW, Tang AM, Zee B et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. Cancer 2002;94:1760-9.
- Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut 2002;50:881-5.
- Li B, Yuan Y, Chen G, He L et al. Application of tumor-node-metastasis staging 2002 version in locally advanced hepatocellular carcinoma: is it predictive of surgical outcome? BMC Cancer 2010;10:1-9.
- Llovet JM, Borroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003;362:1907-17.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19:329-38.
- Llovet JM, Bruix J, Fuster J et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. Hepatology 1998;27:1572-7.
- Lu W, Dong J, Huang Z, Guo D, Liu Y, Shi S. Comparison of four current staging systems for Chinese patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection: Okuda, CLIP, TNM and CUPI. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:1874-8.
- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology 2005;41:707-16.
- Pons F, Varela M, LLovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford) 2005;7:35-41.
- Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Hepatology 2000;31:840-5.
- Rabe C, Lenz M, Schmitz V et al. An independent evaluation of modern prognostic scores in a central European cohort of 120 patients with hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:1305-15.
- Thomas MB, Jaffe D, Choti MM et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol 2010;28:3994-4005.

- Thomas MB, Jaffe D, Choti MM et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol 2010;28:3994-4005.

- Ueno S, Tanabe G, Sako K et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Hepatology 2001;34:529-34.
- Vauthey J, Lauwers G, Esnaola N et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:1527-36.
- Vauthey J, Ribero D, Abdalla EK et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. J Am Coll Surg 2007;204:1016-27.
- Xu LB, Wang J, Liu C et al. Staging systems for predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma after surgery. World J Gastroenterol 2010;16:5257-62.
- Yan P, Yan LN. Staging of hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2003;4:491-5.

35 Ampliación de los criterios de trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma avanzado

A. Colon Rodríguez, A. Matilla Peña,
G. Clemente Ricote y J.M. Tellado Rodríguez

Definiciones

- **Criterios de Milán:** conjunto de criterios descritos en 1996 que identifican el grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que alcanzan supervivencias del 70% a los 5 años con trasplante hepático ortotópico (THO). Incluyen: CHC único ≤ 5 cm, o 3 nódulos o menos de tres todos ellos menores de 3 cm. Se consideran el estándar de uso (criterios convencionales).
- **Criterios Universidad de San Francisco:** criterios expandidos para THO de pacientes con CHC con los siguientes límites: tumor único ≤ 6,5 cm o ≤ 3 nódulos con una lesión mayor ≤ 4,5 cm o con un diámetro tumoral total ≤ 8 cm.
- ***Metroticket:*** modelo que establece una predicción de la supervivencia y de la recurrencia en los pacientes trasplantados por CHC en función del número y del tamaño de los tumores así como por la presencia o ausencia de invasión vascular.
- ***Model for End Stage Liver Disease* (MELD):** modelo matemático de predicción de supervivencia en pacientes con enfermedad hepática, basado en valores de laboratorio habituales (bilirrubina, INR [*International Normalized Ratio*] y creatinina). Sus valores oscilan entre 6 y 40; a menor puntuación, mejor pronóstico. Es empleado para establecer las prioridades de los pacientes en lista de espera para THO.

Introducción

El trasplante hepático ortotópico y la resección quirúrgica representan las dos opciones terapéuticas con intención curativa en el manejo de pacientes los con carcinoma hepatocelular. Desde 1996 la inclusión de enfermos con CHC para el THO esta basada en los llamados criterios de Milán con los que se obtienen cifras de supervivencia del 70% a los 5 años. En estos quince años los resultados originales han sido ampliamente reproducidos, validándose de forma generalizada hasta convertirse en el estándar de actuación. El incremento constante en la prevalencia del CHC ha generado una gran presión sobre los grupos de trasplante, facilitando la aparición de criterios expandidos basados en datos morfológicos que tratan de detectar subgrupos de pacientes, con lesiones más allá de los criterios de Milán, en los que se puedan obtener resultados de supervivencia y recurrencia similares (Universidad de San Francisco, *Metroticket*, etc.). En el futuro, la identificación de marcadores moleculares permitirá indicar el THO solo en aquellos pacientes con CHC que presenten un pronóstico favorable. Mientras tanto, las estrategias de optimización del tratamiento del CHC (la cirugía, los sistemas de priorización, el aumento del número de donantes, el tratamiento de tumores en lista activa o las técnicas de regresión tumoral o *downstaging*) se postulan como la mejor opción para lograr un tratamiento integral de esta patología.

Descripción del algoritmo

El carcinoma hepatocelular es el quinto tumor en prevalencia en el mundo y el cuarto en cuanto a número de muertes se refiere, solo superado por el cáncer colorrectal, el pulmonar y el de mama. La incidencia anual se ha multiplicado por cuatro en los últimos cuarenta años debido principalmente a la presencia de los virus de las hepatitis C y B, al consumo de alcohol y a otros factores de riesgo

como la hemocromatosis y la esteatohepatitis no alcohólica. La presentación común es en adultos con cirrosis, aunque también puede aparecer de forma primaria en niños y en jóvenes sin hepatopatía. Su incidencia anual en pacientes con cirrosis está cifrada entre 3-10%, incrementándose el riesgo proporcionalmente a medida que aumenta el deterioro de la función hepática. La supervivencia media sin tratamiento no supera los seis meses.

Desde 1960 los tratamientos con intención curativa contrastados son la resección quirúrgica y el THO, añadiéndose posteriormente las tecnicas ablativas (radiofrecuencia, alcoholización, microondas). Existen también otras opciones terapéuticas no curativas como la quimioembolización transarterial (TACE: *transarterial chemoemblization*) y la radioembolización con esferas de itrio-90 (TARE-Y90). En la última década, con un mejor conocimiento de la biología del CHC, se ha podido desarrollar quimioterapia biológica dirigida a destruir diferentes vías clave en su desarrollo oncogénico (sorafenib) y que pueden tener un efecto directo en la supervivencia global y en el intervalo libre de tumor en pacientes seleccionados. Con este abanico de opciones terapéuticas, un equipo de expertos multidisciplinario (hepatólogos, cirujanos, oncólogos, patólogos, radiólogos) elabora estrategias multimodales en el seno de comités y consultas de alta resolución para ofrecer la opción terapéutica más eficaz a cada paciente. La selección del esquema de tratamiento dependerá de muchos factores, como la reserva hepática funcional, el grado de evolución de la cirrosis, la edad, o el número, tamaño y localización tumoral.

Desde 1996 en la mayoría de los centros de trasplante el proceso de selección de pacientes con CHC está basado en la dicotomía sí/no a los conocidos criterios de Milán (lesión única ≤ 5 cm, o tres o menos de tres lesiones de ≤ 3 cm). La aplicación de estos criterios de selección junto con el desarrollo de técnicas de control de progresión tumoral en lista ha

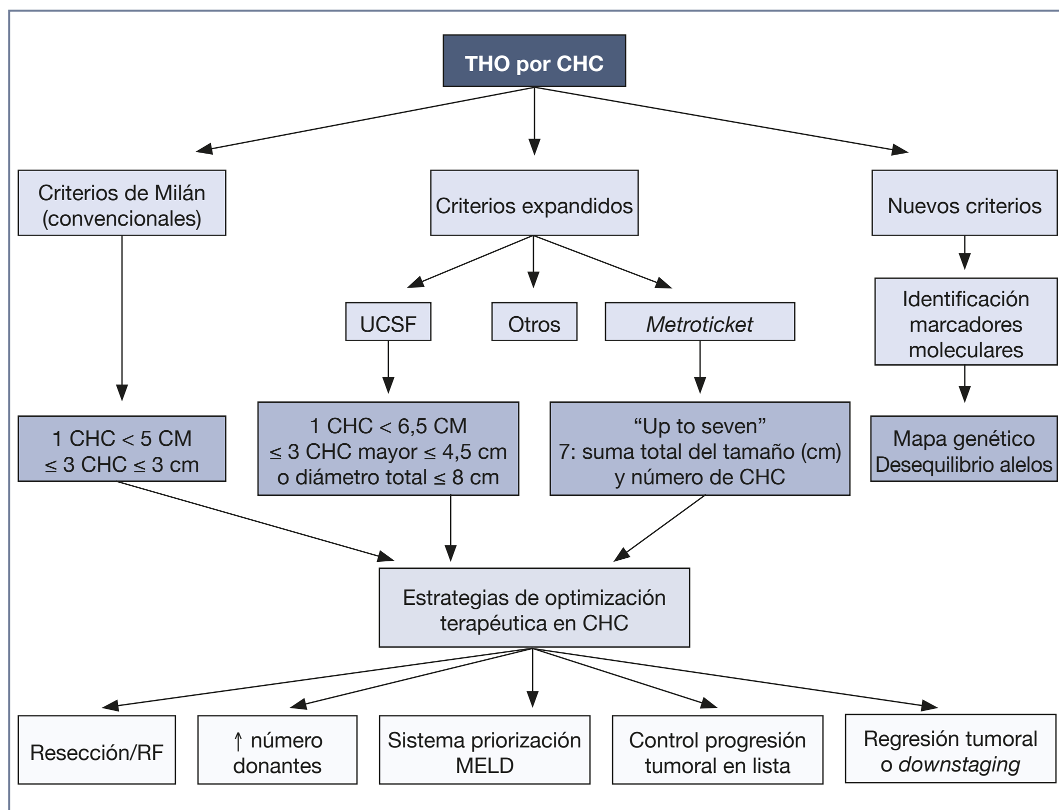


Figura 35-1. Algoritmo resumen de las indicaciones de trasplante hepático ortotópico (THO) en carcinoma hepatocelular (CHC).

MELD: *Model for End Liver Disease*; RF: radiofrecuencia; UCSF: Universidad de California San Francisco.

permitido que, en la actualidad, el trasplante hepático de pacientes con CHC sea un procedimiento estándar y alcance cifras de supervivencia globales por encima del 70% a los 5 años. Con posterioridad han sido múltiples los estudios que han intentado ampliar las indicaciones para poder trasplantar pacientes con CHC, obteniendo cifras de supervivencia e intervalos libres de enfermedad similares a los criterios de Milán. En este capítulo se analizan tanto los criterios convencionales (criterios de Milán) como los trabajos más relevantes en los que se emplean criterios expandidos y la base de posibles modelos futuros. Se revisan además las diferentes estrategias para optimizar el tratamiento del CHC (resección quirúrgica, procedimientos ablativos), las opciones de control tumoral en lista de espera y la posible aplicación de técnicas para lograr una reducción de estadio (*downstaging*), todas ellas esenciales para poder asumir una ampliación en los criterios de selección (Fig. 35-1).

Criterios de Milán (convencionales)

La inclusión de pacientes con CHC fue muy controvertida al comienzo de los programas de THO. Inicialmente tan solo eran excluidos los pacientes con tumores en el seno de una insuficiencia hepática avanzada (Child B-C) que mostraran trombosis portal y metástasis extrahepáticas. Los resultados en la década de los 80 resultaron poco alentadores debido a la falta de un criterio homogéneo de inclusión, que hacía que la recidiva precoz y la supervivencia limitada fuesen la norma. Paralelamente, algunas observaciones llamaron la atención sobre la supervivencia en pacientes con CHC incidental no advertido antes del trasplante, pero detectado durante el estudio patológico del explante (generalmente nódulos únicos menores de 5 cm), que era similar a los pacientes trasplantados por enfermedad no tumoral, reconsiderándose entonces al trasplante como un tratamiento oncológico con intención curativa. En 1996, Vincenzo Mazzaferro (*Istituto Nazionale per lo Studio e Cura dei Tumori*, Hospital de Milán) publicó un trabajo que correlacionaba la supervivencia postrasplante con el tamaño y número de CHC. Así, aquellos pacientes trasplantados por insuficiencia hepática avanzada con CHC únicos ≤ 5 cm, o ≤ 3 nódulos todos ellos ≤ 3 cm mostraban a los 4 años una supervivencia e intervalo libre de enfermedad de 75% y 83%, respectivamente. Estos criterios de selección aún se hacían más robustos al analizar y cribar con sumo detalle los explantes hepáticos, eliminando de la muestra de estudio aquellos pacientes que en el análisis anatomopatológico no cumplían los criterios mencionados (10 pacientes). En el grupo final que cumplía los criterios, tanto en la selección preoperatoria como en el análisis anatomopatológico (n = 35) las cifras de supervivencia e intervalo libre de enfermedad a los 4 años fueron de 85% y 92%, respectivamente, frente a 50% y 59% en el grupo (n = 10) que no los cumplía estrictamente.

Estos criterios morfológicos de selección de candidatos con CHC a THO basados en el número y en el tamaño tumoral se conocen como Criterios de Milán o criterios convencionales. Han sido admitidos por los equipos de trasplante a partir de una reunión en la que se establecieron como resultados mínimos supervivencias del 70% a los 5 años, con índices de recidiva inferior al 15%. Posteriormente estos datos han sido reproducidos en diversas series incorporándose a la clasificación TNM y al sistema de estadificación y tratamiento del BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) (Tabla 35-1, Fig. 35-2).

Ampliación de los criterios de Milán

El constante aumento de la prevalencia del CHC sigue ejerciendo presión sobre los centros de trasplante para extrapolar dicha experiencia a otras poblaciones subsidiarias de beneficiarse de un tratamiento con intención curativa. Este hecho hace que vayan apareciendo nuevos criterios expandidos basados en datos morfológicos o índices elaborados a partir de nomogramas más o menos complejos que han elaborado grupos de expertos (Universidad de San Francisco, *Metroticket*). El modelo de validación sigue siendo similar al establecido por Mazzaferro hace 15 años, consistente en comparar datos de imagen pretrasplante con el estudio anatomopatológico de los explantes y establecer cifras de supervivencia e intervalos libres de enfermedad.

Criterios de la Universidad de San Francisco

En 2001 Yao et al., de la Universidad de San Francisco, publicaron los resultados de THO en 70 pacientes con CHC con criterios de selección más allá de los de Milán. El subgrupo de pacientes con tumor único ≤ 6,5 cm o ≤ 3 nódulos con una lesión mayor ≤ 4,5 cm o con un diámetro tumoral total ≤ 8 cm presentaban cifras de supervivencia al año y a los 5 años de 90% y 75,2%, respectivamente, frente al 50% de supervivencia al año para pacientes con lesiones de mayor tamaño. Posteriormente estos criterios fueron validados en una cohorte de 168 pacientes en los que se obtuvo un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia a los 5 años de 91% y 81%, respectivamente. Este trabajo está

basado en el estudio anatomopatológico de los hígados explantados y compara la subpoblación con criterios de Milán con los criterios de la UCSF y con tumores de mayor tamaño. Los pacientes dentro de los criterios de Milán tenían un intervalo libre de enfermedad a los 5 años del 90% frente al 94% del grupo de la UCSF. Para los pacientes con tumores de mayor tamaño, el intervalo libre de enfermedad fue significativamente inferior (60%). En este estudio, cifras de alfafetoproteína > 1.000 ng/mL fueron el principal factor predictivo de recurrencia. A pesar de los resultados alentadores de la UCSF estos criterios expandidos no han logrado sustituir de forma mayoritaria a los criterios convencionales de Milán.

Tabla 35-1. Clasificación TNM según el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC. 7ª edición, 2010)

Tumor primario (T)			
Tx	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	No evidencia de tumor primario		
T1	Tumor solitario sin invasión vascular		
T2	Tumor solitario con invasión vascular o múltiples tumores ninguno de ellos mayor de 5 cm		
T3a	Múltiples tumores mayores de 5 cm		
T3b	Tumor único o múltiples de cualquier tamaño que invaden la rama principal de la vena porta o la vena hepática		
T4	Tumor(es) con invasión directa de órganos adyacentes como la vesícula biliar o con perforación a peritoneo visceral		
Nódulos linfáticos regionales (N)			
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	No existen metástasis ganglionares		
N1	Metástasis ganglionares		
Metástasis a distancia (M)			
M0	No metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Escala de fibrosis* (F)			
F0	Escala de fibrosis 0-4 (no fibrosis o fibrosis moderada)		
F1	Escala de fibrosis 5-6 (fibrosis grave o cirrosis)		
Grupos pronósticos			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIa	T3a	N0	M0
Estadio IIIb	T3b	N0	M0
Estadio IIIc	T4	N0	M0
Estadio IVa	Cualquier T	N1	M0
Estadio IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1

cTNM es la clasificación clínica y pTNM incluye la histológica.
* La escala de fibrosis se basa en la Escala de Ishak para valorar la fibrosis hepática.

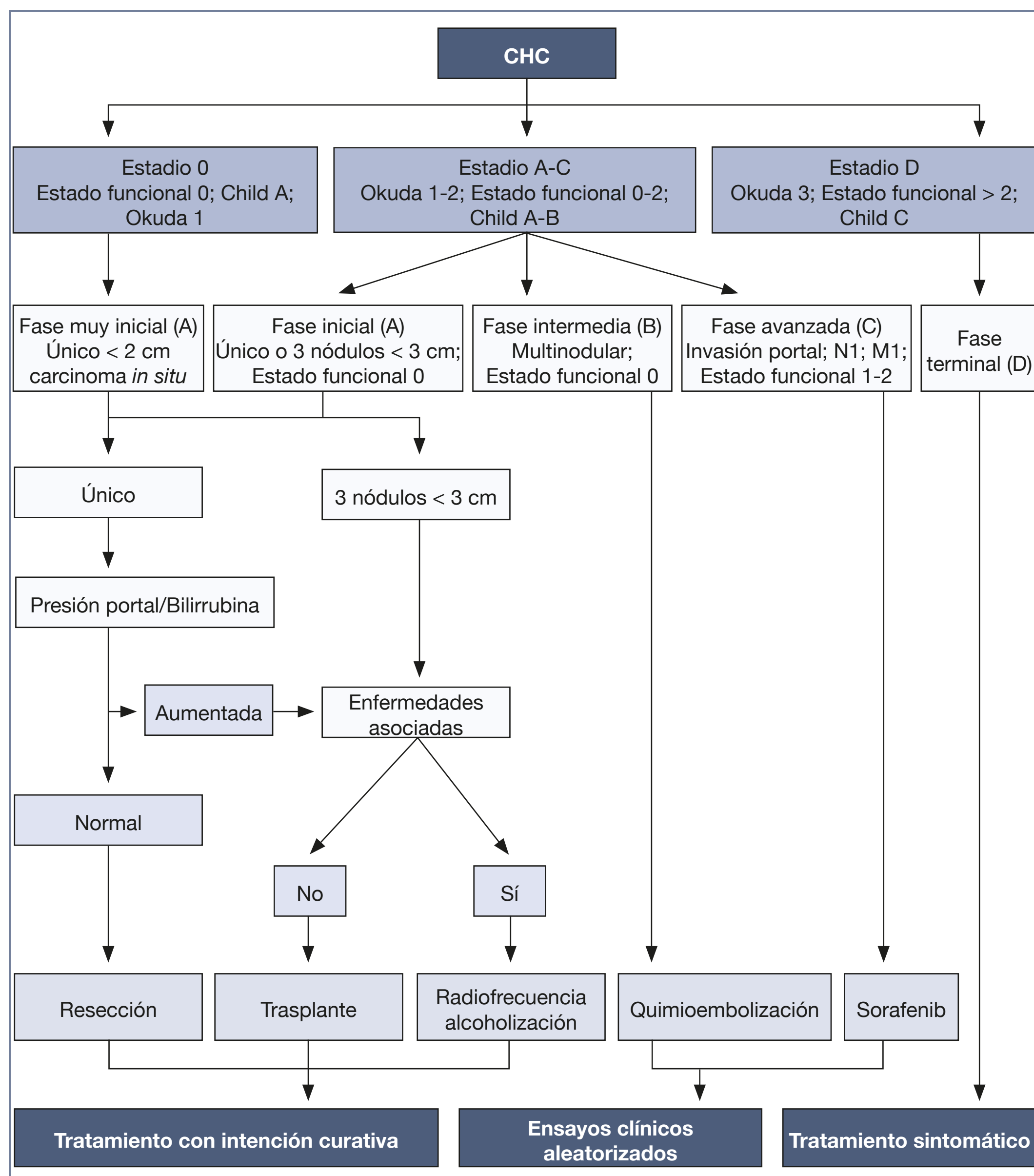


Figura 35-2. Algoritmo terapéutico para hepatocarcinoma. *Barcelona Clinic Liver Cancer*. Bruix J, Sherman M. *Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Hepatology* 2011;53:1020-2.

Modelo predictivo (*Metroticket*)

Han sido varios los intentos de establecer un método predictivo pronóstico capaz de detectar los factores de riesgo de recidiva postrasplante. En la mayoría de los casos estos factores están en relación con datos morfológicos relacionados con el número, el tamaño y la localización tumoral (lobular o bilobular), la presencia o ausencia de invasión vascular micro o macroscópica, o la coexistencia de satelitosis tumoral. De forma reciente se ha propuesto tras un estudio multicéntrico un modelo basado en una cohorte histórica de pacientes con CHC sometidos a trasplante hepático con estudio anatomopatológico posterior de las piezas de hepatectomía. Se analizaron 1.556 pacientes, de los cuales 1.112 fueron trasplantados excediendo los

criterios de Milán. El modelo ofrece una predicción matemática de supervivencia individualizada en función del número y del tamaño tumoral, así como la presencia o ausencia de invasión microvascular en el estudio patológico (acceso directo online a través de la web: http://www.hcc-olt-metroticket.org/calculator/index.php). De forma general, establece la regla del *up to seven* (hasta siete), en la que el 7 hace referencia a la suma del tamaño tumoral (en centímetros) y el número de CHC existentes. Es necesario además reflejar la presencia o ausencia de invasión microvascular. Este trabajo identifica tres categorías pronósticas potenciales: una población que se encuentra estrictamente dentro de la regla *up to seven* con determinación previa de la ausencia de invasión microvascular, en la que se obtienen resultados similares a los pacientes convencionales (que cumplen criterios de Milán); un grupo intermedio en el que se obtendrían supervivencias globales de 50-65% a los 5 años, en los que es necesario determinar factores pronósticos asociados para identificar el subgrupo con opciones más favorables; y por último el grupo de pacientes en los que la supervivencia a los 5 años es inferior al 50% en el que, en opinión del grupo de expertos que diseñan el modelo, debería evitarse el trasplante.

Otras propuestas de criterios expandidos morfológicos

Herrero et al., de la Universidad de Pamplona, comunicaron los resultados de 47 pacientes trasplantados por CHC con los siguientes criterios: tumor único de ≤ 6 cm o 2-3 lesiones cada una ≤ 5 cm. El objetivo más interesante de este trabajo fue comparar los resultados de los pacientes sometidos a THO por CHC con los criterios mencionados con otro grupo de pacientes de características similares pero cuya indicación de THO no era el CHC. Los resultados demostraron que el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia a los 5 años fue de 70% y 79%, respectivamente, no encontrando diferencias de supervivencia en la comparativa con los 107 pacientes trasplantados por causas diferentes a CHC. Los factores de mal pronóstico detectados en el análisis monofactorial fueron la presencia de enfermedad viral causal de cirrosis, el CHC bilobular, la invasión microvascular y el estadio IV de la clasificación TNM. En el análisis multifactorial el estadio IV fue el único factor independiente asociado a la mortalidad y a la recurrencia.

Roayaie et al., del Mount Sinai de New York, aplicaron un protocolo de quimioterapia sistémica con doxorubicina y TACE a 80 pacientes con uno o más CHC mayores de 5 cm antes de THO. El 46% de los pacientes fueron excluidos por progresión tumoral; en el resto, la supervivencia a los 5 años fue significativamente superior para los pacientes con tumores entre 5 y 7 cm (55%) que para aquellos con tumores > 7 cm (34%). El intervalo libre de enfermedad fue del 48% (con una mediana de 49 meses). Estos autores concluyen que, a pesar de los resultados esperanzadores, se encuentran lejos del 83% de intervalo libre de enfermedad comunicado por el grupo de Milán, descartando el empleo de donantes cadavéricos para pacientes con tumores de más de 5 cm; sin embargo, para la subpoblación de enfermos con tumores entre 5 y 7 cm plantean la posibilidad de ofertar hígados de donante vivo, permitiendo acceder a un THO inmediato y evitando de esta forma la necesidad de tratamiento tumoral y del posible crecimiento en lista de espera.

Kneteman et al., de Edmonton (Canadá), comunicaron una serie consecutiva de 19 pacientes dentro de los criterios de Milán y 21 pacientes más allá de éstos con CHC únicos < 7,5 cm o múltiples lesiones < 5 cm, empleando como régimen inmunosupresor el inhibidor *mammalian target of rifamycin* (mTOR), sirolimus. La supervivencia a los 4 años fue del 87,4% para los pacientes dentro de los criterios de Milán y 82,9% para los que presentaban criterios expandidos. Sin embargo, con posterioridad a este estudio, el tratamiento inmunosupresor de pacientes trasplantados por CHC fue discutido por la *Food and Drug Administration* (FDA) al comunicarse en un ensayo clínico un incremento en la incidencia de trombosis arterial precoz asociada a un mayor porcentaje de perdida del injerto y de muerte. Un estudio reciente analiza la supervivencia por intención de tratar, comparando sirolimus frente a tacrolimus en un grupo de pacientes trasplantados con CHC más allá de los criterios de Milán, en el que comunican un mayor intervalo libre de enfermedad en los pacientes que recibieron sirolimus. En el análisis multifactorial el estadio de Child y el régimen inmunosupresor fueron los únicos factores pronósticos en relación con la recurrencia. Serán necesarios más estudios con nuevas moléculas que asocien menor índice de complicaciones que sirolimus, para establecer la validez de esta prometedora vía de inmunosupresión en pacientes con tumores que excedan los criterios de Milán.

Búsqueda de nuevos criterios de selección

Los criterios morfológicos tienen como factor limitante la capacidad de resolución y de diagnóstico de las técnicas de imagen preoperatorias para

detectar pequeños tumores (menores de 1 cm), así como la identificación de displasia hepatocitaria. De este modo, la infraestadificación es una preocupación creciente para los oponentes a expandir los criterios de selección debido a que se puede alcanzar hasta un 31% de falsos negativos en el diagnóstico de CHC, incluso con el empleo de resonancia magnética con contrastes órgano-éspecificos. Una alternativa para evitar este problema es buscar nuevos marcadores biológicos, como el perfil genético, que diferencien tumores sincrónicos con potencial de expansión multifocal (por ejemplo, desequilibrio entre alelos), ya sea por biopsia, en las células circulantes tumorales o en el estudio de marcadores sistémicos. En esta línea de trabajo, un estudio reciente sobre 70 pacientes (35 con criterios de Milán y 35 con criterios expandidos) identifica marcadores moleculares en relación con la recurrencia tumoral postrasplante. El desequilibrio entre los microsatélites 9/18 se correlaciona con un mayor índice de recurrencia. En este estudio, la invasión macrovascular y un desequilibrio > 0,27 fueron los únicos factores predictivos de mal pronóstico. El grupo de pacientes con criterios expandidos y un desequilibrio entre microsatélites > 0,27 presentaron una probabilidad de recurrencia a los 5 años del 85% frente al 10% cuando el desequilibrio era < 0,27. El descubrimiento de nuevos marcadores moleculares permitirá la identificación del subgrupo de pacientes con CHC candidatos a THO que más beneficio obtendrá de este procedimiento, en términos de supervivencia.

A pesar de todo lo expuesto, ninguno de los modelos expandidos propuestos ha logrado mejorar los resultados obtenidos con los criterios convencionales. En este escenario, la pregunta fundamental a realizar es si con este tipo de criterios se puede lograr una supervivencia postrasplante razonable, como para justificar el uso de injertos con la consecuente penalización para el resto de pacientes. A día de hoy, a la espera de la aparición de marcadores moleculares específicos, la única manera de poder trasplantar a pacientes con tumores más allá de los criterios de Milán, conservando cifras de supervivencia del 70% a los 5 años, es potenciando las estrategias de establecimiento de prioridades en la lista de espera y optimizando el empleo tanto de las técnicas de control tumoral como de reducción del estadio (*downstaging*). Además, es necesario buscar alternativas al trasplante en enfermos seleccionados mediante el empleo de procedimientos con intención curativa (cirugía, radiofrecuencia) que permitan descongestionar las listas de espera de los pacientes con CHC.

Estrategias de optimización de tratamiento en pacientes con hepatocarcinoma

Actualmente y mientras no existan nuevos criterios homologados, la estrategia más simple para controlar a los pacientes con CHC potenciales candidatos a THO es evitar la progresión tumoral mediante programas de resección quirúrgica en pacientes seleccionados, técnicas ablativas, TACE, TARE-Y90, el empleo de fármacos biológicos, etc. Debido a la importante carestía de órganos procedentes de cadáver el 25% de los pacientes con CHC en lista de THO alcanza un tiempo de espera de un año para recibir un injerto, esto obliga a implementar algunas directrices para evitar la exclusión por progresión tumoral tales como: 1) la resección quirúrgica y las técnicas ablativas en pacientes Child A como tratamientos con intención curativa en alternativa al THO, 2) el aumento del número de órganos disponibles para THO, 3) el empleo de sistemas de priorización en la gestión de las listas de espera para pacientes con CHC, 4) el control de la progresión tumoral en lista mediante programas multimodales de tratamiento oncológico (cirugía, radiofrecuencia, alcoholización percutánea, TACE, tratamientos biológicos, etc.) y 5) la reducción del estadio tumoral (*downstaging*) para permitir un rescate de pacientes para THO.

Resección quirúrgica y técnicas ablativas en pacientes seleccionados

El incremento en la prevalencia del CHC unido a la falta de órganos hace que muchos grupos consideren la cirugía como la primera opción terapéutica en pacientes seleccionados (Child A y tumores únicos), reservando el trasplante para los casos de recidiva, deterioro de la función hepática o cuando en el estudio anatomopatológico poshepatectomía aparecen criterios de mal pronóstico (multinodularidad, nódulos satélites, displasia de alto grado en el parénquima hepático no tumoral o microinvasión vascular). El candidato *ideal* para la resección hepática es el paciente en estadio A de Child, sin ictericia ni hipertensión portal, con buena reserva hepática funcional, que tiene un tumor único < 5 cm, localizado en un segmento hepático periférico. En estas circunstancias se obtienen supervivencias similares a las logradas con el trasplante (70% a los 5 años), por lo que la cirugía puede considerarse como el tratamiento estándar inicial en estos casos. Además, la resección quirúrgica tiene como ventajas principales el ofertar de forma inmediata un tratamiento con intención curativa, evitando la progresión tumoral de los pacientes en lista de espera para THO junto

con la obtención de información pronóstica en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Su principal desventaja es la recidiva posterior, que puede alcanzar hasta el 65% a los 5 años. En estos casos el paciente puede ser rescatado para THO sin que esto suponga un aumento de la morbilidad ni una reducción de la supervivencia global. La identificación previa del subgrupo de enfermos con factores favorables permite equiparar los resultados de la cirugía con los del THO, y su elección como estándar de tratamiento logra una descarga en la presión creciente que sobre las listas de espera ejercen los pacientes con CHC. El avance tecnológico experimentado en los últimos años ha permitido, entre otros, controlar las necesidades transfusionales, disminuir los tiempos de isquemia caliente así como la realización de resecciones anatómicas asociadas con un menor índice de recurrencia y una mayor supervivencia global. Conjuntamente, el empleo sistemático de métodos capaces de medir la reserva funcional hepática (aclaramiento del colorante vital verde de indocianina) y la realización de cálculos de volumen preoperatorios basados en pruebas de imagen permiten detectar el grupo de enfermos con mínimo riesgo de presentar insuficiencia hepática tras la resección. Todo esto, unido a un mejor manejo perioperatorio de los pacientes con deterioro de la función hepática ha logrado reducir de forma drástica la morbimortalidad asociada a la cirugía en pacientes con cirrosis, haciendo de este procedimiento el estándar de tratamiento para enfermos Child A y tumores únicos.

Otra opción terapéutica con intención curativa es el empleo de técnicas ablativas (radiofrecuencia, alcoholización percutánea, microondas) con las que se obtienen resultados de supervivencia similares a la resección en el caso de tumores de menos de 3 cm, aunque la probabilidad de recidiva sea mayor. Estos procedimientos pueden ser empleados como tratamiento inicial en pacientes con tumores únicos < 3 cm, de localización central, en los que la cirugía no sea posible por inadecuada reserva hepática funcional, obligando a un seguimiento estricto posterior que permita rescatar al paciente para THO en caso de recidiva tumoral.

Aumento del número de injertos trasplantables

El desarrollo de criterios expandidos debe venir unido inevitablemente a un incremento en el reclutamiento de órganos. Si difícilmente podemos superar las cifras de supervivencia obtenidas con los criterios convencionales, resulta complejo justificar un mayor reclutamiento de pacientes sin aumentar el número de donaciones. En este sentido podemos hablar del uso de: 1) donantes marginales (de edad avanzada, con cierto grado de esteatosis o con la presencia concomitante de virus de hepatitis C y B), si bien es obligado resaltar que el empleo de estos órganos no está exento de problemas, asociándose un mayor riesgo de malfunción primaria, de complicaciones biliares tardías o de recidivas precoces en el injerto de la enfermedad viral, 2) trasplantes de hígado pediátricos (en colaboración con grupos de trasplante pediátrico), 3) trasplantes dominó en pacientes con amiloidosis familiar, 4) donante vivo y 5) donantes a corazón parado.

Empleo del sistema de priorización MELD

El MELD es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de una persona con enfermedad hepática basado en valores de laboratorio habituales (bilirrubina, INR y creatinina). Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh. Sus valores oscilan entre 6 y 40; a menor puntuación, mejor pronóstico. Es empleado desde 2002 en Estados Unidos para establecer la prioridad de orden de trasplante en la lista de espera (pacientes con puntuación mayor tienen prioridad para recibir un órgano). Debido a que de forma general los pacientes con CHC suelen presentar una función hepática conservada, se generó la necesidad de adaptar el sistema MELD inicial para que los pacientes con CHC pudieran competir en igualdad de condiciones con los pacientes con deterioro de la función hepática. Inicialmente a los pacientes con CHC en estadios iniciales y, por tanto, con tumores pequeños, se les asignaba de forma arbitraria una puntuación excesiva, como resultado de aquella política se produjo una drástica reducción de la mortalidad en lista de pacientes con CHC e expensas lógicamente de los enfermos con deterioro de la función hepática. Actualmente los pacientes con CHC en estadios iniciales reciben de inicio 22 puntos con puntuación adicional por cada tres meses de estancia en la lista de espera. Con este sistema se ha conseguido que la tasa de exclusión a los tres meses sea similar en pacientes con o sin CHC.

Control de progresión tumoral en lista

La tasa de exclusión de lista activa (*dropout*) por progresión tumoral se sitúa entre 12-40% anual según las diferentes series. Una vez que el paciente con CHC ha sido incluido en la lista de THO se puede plantear la posibilidad de realizar tratamiento del tumor para controlar la posible progresión debido a que el 50% de las lesiones incrementan su tamaño

en los siguientes seis meses. La realización de TACE o de técnicas ablativas percutáneas (radiofrecuencia o alcoholización percutánea), que asocian bajas tasas de complicaciones, son los procedimientos más empleados. En el caso de la TACE no se ha logrado demostrar que su uso se asocie con un incremento en la supervivencia global después del THO ni con una reducción del *dropout* en lista, si bien tampoco incrementa la morbilidad postoperatoria tras el trasplante. Suele emplearse en el caso de tumores únicos mayores de 3 cm o en multicentricidad. El empleo de radiofrecuencia se demuestra eficaz en el control del CHC dentro de los criterios de Milán cuando las cifras de alfafetoproteína son elevadas (> 200 ng/mL), principalmente en lesiones únicas < 3 cm, reduciendo la exclusión de la lista de espera por progresión tumoral. A pesar de no existir estudios aleatorizados que midan la eficacia de las terapias neoadyuvantes previas al THO, la mayoría de los grupos realizan estrategias de control de la progresión tumoral cuando el tiempo estimado desde la inclusión hasta la realización del THO supera los seis meses.

Estrategias de downstaging

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología tumoral del CHC, queda un largo recorrido para poder identificar la subpoblación de pacientes con tumores de buen pronóstico en los que se puedan ampliar los criterios de selección sin penalizar las cifras de supervivencia. El uso de tratamientos como TACE, TARE-Y90 o procedimientos ablativos como la radiofrecuencia o la alcoholización percutánea en ocasiones logra una reducción del tamaño tumoral, permitiendo incluir para THO pacientes que previamente no eran candidatos. El trabajo de Majno et al. demostró reducción del tamaño tumoral con TACE en tumores de > 3 cm, asociando mejores cifras de supervivencia tras el THO. Otros autores demuestran que la combinación de diferentes tratamientos (TACE, radiofrecuencia, alcoholización percutánea, resección) obtiene mayor índice de reducción del tamaño tumoral (70%) que la TACE sola (40%). El empleo de TARE-Y90 proporciona una alternativa interesante al uso de TACE convencional. En un trabajo reciente sobre 86 pacientes, comparando las dos técnicas, la tasa de reducción de estadio fue superior para el grupo de TARE-Y90 (61%) frente al grupo de TACE (37%). De cualquier forma, en aquellos pacientes en los que se logre una reducción del tamaño tumoral por cualquiera de las formas disponibles, la inclusión en la lista de espera es razonable siempre que trascurra un tiempo de evolución suficiente que asegure que existe un correcto control de la actividad tumoral.

Aplicaciones prácticas

A pesar de la proliferación de estudios que pretenden descubrir nuevos criterios expandidos alternativos para seleccionar pacientes con CHC en los programas de trasplante hepático, los criterios de Milán continúan siendo la norma aplicada por la mayoría de los grupos y con ellos se obtienen las mejores cifras de supervivencia.

Cualquiera de los nuevos modelos propuestos podrá demostrar su utilidad si logra detectar la subpoblación de pacientes que más puedan beneficiarse del trasplante en términos de supervivencia global. En el futuro inmediato, la detección de la huella molecular de cada subtipo de CHC tal vez aporte información pronóstica que permita seleccionar pacientes de acuerdo con la biología natural del CHC, independiente de las características morfológicas del tumor (número, tamaño, invasión vascular, etc.).

Puntos clave

- Los criterios de Milán son los utilizados por la mayoría de los grupos en la selección de los pacientes con hepatocarcinoma candidatos a trasplante hepático ortotópico (THO), y han sido incorporados a la clasificación TNM y al sistema de estadificación y tratamiento del BCLC.
- El empleo de la resección quirúrgica o de técnicas ablativas en pacientes seleccionados (Child A, tumores únicos < 5 cm) es un abordaje contrastable con intención curativa, que permite reducir la presión ejercida sobre las listas de espera de THO.
- El sistema de priorización MELD, con puntos suplementarios para pacientes con CHC, se revela como la forma más equitativa para el reparto de órganos sin penalizar, pero tampoco sin beneficiar a los pacientes con CHC siempre que se encuentren dentro de los criterios de Milán.

PUNTOS CLAVE

- Las técnicas de control de progresión tumoral en lista en pacientes con criterios convencionales o expandidos son una alternativa siempre que el riesgo asociado a su empleo sea controlado y el tiempo estimado de recibir un injerto sea superior a los seis meses.
- Las estrategias de *downstaging* permiten en ocasiones rescatar pacientes para THO obligando siempre a que trascurra un tiempo de evolución suficiente que asegure que existe un correcto control de la actividad tumoral.

Lecturas recomendadas

- Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma.. Ann Surg 2003;238:885-93.
- Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-36.
- Cha CH, Ruo L, Fong Y et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. Ann Surg 2003;238:315-23.
- Cherqui D, Laurent A, Mocellin N et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. Ann Surg 2009;250:738-46.
- Choti MA. Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection and ablation. J Vasc Interv Radiol 2002;13:S197-203.
- Forner A, Hessheimer AJ, Isabel Real M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma.. Crit Rev Oncol Hematol 2006;60:89-98.
- Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma.. Ann Surg 2005;242:252-9.
- Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. J Hepatol 2008;49:589-94.
- Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2004;10:1301-11.
- Lee P, Kee S, Busuttil R. Is downstaging prior to liver transplantation important in hepatocellular carcinoma? Am J Transplant 2009;9:1703-4.
- Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. Am J Transplant 2006;6:2644-50.
- Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. Am J Transplant 2009;9:1920-8.
- Libbrecht L, Bielen D, Verslype C et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. Liver Transpl 2002;8:749-61.
- Llovet JM, Mas X, Aponte JJ et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. Gut 2002;50:123-8.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.
- Macarini L, Milillo P, Cascavilla A et al. MR characterisation of dysplastic nodules and hepatocarcinoma in the cirrhotic liver with hepatospecific superparamagnetic contrast agents: pathological correlation in explanted livers. Radiol Med 2009;114:1267-82.
- Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. Ann Surg 2004;240:900-9.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009;10:35-43.
- Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G et al. A retrospective review of sirolimus (Rapamune) therapy in orthotopic liver transplant recipients diagnosed with chronic rejection. Liver Transpl 2003;9:477-83.
- Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. Surgery 2002;131:311-7.
- Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. J Hepatol 2008;49:581-8.
- Yamashiki N, Tateishi R, Yoshida H et al. Ablation therapy in containing extension of hepatocellular carcinoma: a simulative analysis of dropout from the waiting list for liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:508-14.
- Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. Am J Transplant 2008;8:1982-9.
- Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. Am J Transplant 2007;7:2587-96.
- Zhou J, Wang Z, Wu Z-Q et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. Transplant Proc 2008;40:3548-53.

36

Nuevos ensayos de sorafenib en adyuvancia para pacientes con hepatocarcinoma y alto riesgo de recaída

L. Rodríguez Lajusticia y C. Bueno Muiño

Definiciones

Para pacientes con hepatocarcinoma limitado al hígado, pero no susceptibles de resección hepática o de trasplante, se pueden considerar los tratamientos locales como la ablación, la quimioembolización transarterial y la radioterapia. Aunque no son curativos, producen destrucción tumoral preservando el parénquima hepático sano, y pueden servir de tratamiento intermedio para una técnica quirúrgica posterior más definitiva.

- **Técnicas de ablación:** tratamiento para el paciente con hepatocarcinoma en estadios iniciales, donde la cirugía no es posible y el trasplante hepático está contraindicado por comorbilidad asociada. También se puede aplicar para evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera de trasplante hepático. Se puede realizar mediante la instilación de sustancias químicas (como el alcohol en la PEI: *percutaneous etanol injection*) o la modificación de la temperatura intratumoral con un electrodo directamente insertado en la lesión (ablación por radiofrecuencia y crioablación). Estas técnicas se pueden realizar percutáneamente, mediante laparoscopia o con cirugía abierta.
- **Quimioembolización transarterial o TACE *(transarterial chemoembolization)*:** consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática para inyectar un agente de quimioterapia vehiculizado (generalmente en lipiodol) con la posterior oclusión del flujo arterial mediante distintas sustancias embolizantes, provocando hipoxia celular en las áreas dependientes de la arteria ocluida. Es el tratamiento de elección para pacientes con carcinoma hepatocelular en estadios intermedios. Se desconoce cuál es el mejor agente quimioterápico o embolizante, ya que hasta la fecha ningún estudio ha comparado adecuadamente las diferentes opciones.
- **Sorafenib:** inhibidor multicinasa de administración oral que bloquea diferentes vías de señalización asociadas a la hepatocarcinogénesis, principalmene la vía Raf/MEK/ERK a través de la inhibición de Raf cinasa y de distintas tirosincinasas (VEGF2 [*vascular endothelial growth factor* 2], PDGFR [*platelet-derived growth factor receptor*], c-kit), de modo que disminuye la angiogénesis, aumenta la apoptosis y enlentece la proliferación celular.

Introducción

El hepatocarcinoma es el tumor maligno hepático más frecuente en adultos y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo.

Más del 70% de los casos presentan enfermedad avanzada al diagnóstico, siendo candidatos a diversas opciones paliativas. El único fármaco hasta la fecha que ha demostrado un incremento en la supervivencia es el sorafenib.

La mayoría de los pacientes presentan alteración de la función hepática y cirrosis, complicando el manejo de la enfermedad y la inclusión en ensayos clínicos, por lo que se buscan terapias eficaces a la vez que seguras.

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo para el carcinoma hepatocelular. En pacientes cuidadosamente seleccionados, la resección quirúrgica, el trasplante hepático o la radioablación pueden alcanzar tasas de supervivencia a los 5 años de entre 60% y 70%, y se deben considerar como la

primera opción terapéutica, siempre que sea posible. En estadios intermedios, la única estrategia que ha demostrado aumento de la supervivencia es la quimioembolización transarterial, con una mediana de supervivencia de unos 20 meses.

A pesar de la estricta selección de candidatos para los tratamientos quirúrgicos y locorregionales, la tasa de recidiva puede llegar al 70% a los 5 años. A través de estudios moleculares, se han determinado dos tipos de recaídas. Entre 60%-70% son metástasis intrahepáticas no detectadas en la cirugía, y sus principales factores de riesgo son la resección no anatómica del tumor, la invasión microvascular y la elevación importante de la alfafetoproteína sérica al diagnóstico. Suelen aparecer en los primeros dos años, en forma de enfermedad multifocal. Entre 30% y 40% restantes son tumores *de novo*, de aparición más tardía, y se relacionan con un alto grado de hepatitis y de tumores avanzados previos.

Por todo esto, se están evaluando distintos tratamientos adyuvantes para prevenir recurrencias y segundos tumores, aunque en el momento actual no son el tratamiento estándar.

Descripción del algoritmo

Sorafenib y hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma es un tumor quimiorresistente, con baja tasa de respuesta a diferentes agentes, y hasta la aparición del sorafenib no había evidencia clara de un aumento de la supervivencia con el tratamiento sistémico.

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo, pero tanto la resección como el trasplante tienen una alta tasa de recaídas. Un metaanálisis de la Cochrane reciente no demostró un claro beneficio del tratamiento adyuvante o neoadyuvante, aunque los estudios incluidos eran de pequeño tamaño muestral y con tratamientos basados en quimioterapia (fundamentalmente doxorubicina) o inmunoterapia.

El estudio SHARP fase III, doble ciego, evaluó a pacientes con hepatocarcinoma avanzado y función hepática conservada que fueron randomizados a recibir sorafenib 400 mg/12h (dosis estándar) frente a placebo, hasta la progresión radiológica o clínica

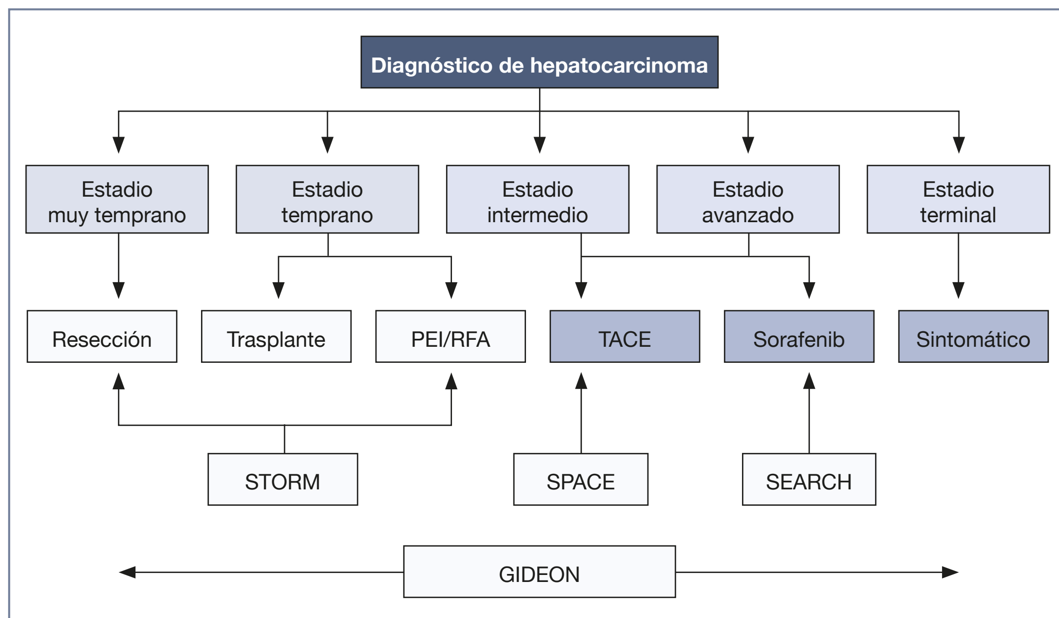


Figura 36-1. Ensayos en marcha de sorafenib asociado a otras estrategias como la resección quirúrgica, la ablación local o la quimioembolización arterial.

GIDEON: *Global investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib*; PEI (*percutaneous etanol injection*): etanolización percutánea; RFA (*radiofrecuency ablation*): ablación por radiofrecuencia; SEARCH: *Sorafenib and Erlotinib, a Ranfomized Trial Protocol for the Treatment of patients with hepatocellular carcinoma*; SPACE : *Sorafenib or placebo in combination with TACE in hepatocellular carcinoma*; STORM: *Sorafenib as adjuvant Treatment in the prevention of recurrence of hepatocellular carcinoma*.

o hasta la toxicidad inaceptable. El estudio se cerró precozmente debido a un aumento significativo en la supervivencia global (10,7 frente a 7,9 meses) así como la libre de progresión (5,5 frente a 2,8 meses) en el brazo experimental en un análisis intermedio. Un estudio posterior en población asiática obtuvo conclusiones similares.

Dados los resultados del sorafenib en estadios avanzados, se está analizando actualmente su papel como tratamiento complementario a las medidas locorregionales en un intento de mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global (Fig. 36-1).

Sorafenib y cirugía

Como se ha descrito anteriormente, la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo en el hepatocarcinoma, y se ha de tener en cuenta la reserva funcional hepática del paciente al considerar esta opción. En pacientes con una única lesión menor de 5 cm o hasta tres lesiones menores de 3 cm, sin invasión vascular o extrahepática, se han alcanzado tasas de supervivencia a 5 los años de hasta el 70%.

El trasplante hepático es una de las mejores opciones terapéuticas, con obtención de supervivencias a largo plazo en pacientes con hepatocarcinoma. Sin embargo, debido al número creciente de pacientes que requieren trasplante y a la escasez de órganos disponibles, el tiempo de espera para el mismo se prolonga, y algunos de los candidatos son finalmente rechazados debido a la progresión tumoral (hasta el 25% si la espera es de 12 meses).

El estudio NCT00844168, completado y pendiente de resultados, es un estudio fase I que evalúa la seguridad y la toxicidad de sorafenib en 6 ciclos de 28 días como tratamiento adyuvante en pacientes sometidos a trasplante hepático con alto riesgo de recurrencia, o con alta sospecha (alfafetoproteína > 500 ng/mL) e incluso confirmación radiológica (TC [tomografía computarizada] o RM [resonancia magnética]) de recaída tumoral. Considera como tumores de alto riesgo de recidiva aquellos que en el hígado explantado presentan tumor bilobular, invasión macrovascular o multifocalidad (si es un tumor bien diferenciado, debe tener los tres factores).

Otro estudio fase I es el ensayo no aleatorizado NCT00997022, en reclutamiento activo, que evalúa el papel del sorafenib tras el trasplante hepático en los pacientes con hepatocarcinoma de alto riesgo, con disfunción hepática Child-Pugh A o B compensada. El objetivo principal es la máxima dosis tolerada (con escalada de dosis progresiva desde 200 mg/día a 400 mg/12 h) y como objetivo secundario la supervivencia libre de enfermedad.

Algo diferente es el estudio NCT00846131, fase I, aleatorizado y abierto, con reclutamiento activo, que intenta demostrar la eficacia y la seguridad de la administración de Itrio-90 asociado o no a sorafenib previamente al trasplante hepático. El Itrio-90 se administra a modo de esferas radiactivas dentro del tumor a través de la arteria hepática para ayudar a los pacientes a llegar al trasplante sin progresión tumoral. Este estudio analizará si la combinación de un tratamiento local (radioembolización con Itrio-90) y uno sistémico (sorafenib) es superior a la monoterapia con Itrio-90.

En cuanto a los estudios de sorafenib y cirugía, destaca el estudio STORM (NCT00692770), que ya ha completado el reclutamiento. Es un ensayo fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evalúa el papel del sorafenib adyuvante tras la resección quirúrgica o la ablación local (por radiofrecuencia o por inyección de etanol) en pacientes con estadio Child-Pugh A y B ≤ 7, sin ascitis y con respuesta completa (ausencia de tumor residual en pruebas de imagen y confirmación anatomopatológica de la resección completa del tumor). El objetivo principal es la supervivencia libre de recaída, y los objetivos secundarios son la supervivencia global, la calidad de vida y la evaluación de biomarcadores.

El estudio fase II del grupo GERCOR (NCT 01182272), con reclutamiento activo, administra a pacientes con hepatocarcinoma resecable Child-Pugh < 7, sorafenib a dosis convencionales durante 28 días y resección hepática una semana después. Se pretende evaluar fundamentalmente la actividad del sorafenib neoadyuvante en la respuesta antitumoral directa y sobre la angiogénesis, y en un segundo plano se pretenden estudiar biomarcadores de sensibilidad y/o resistencia al fármaco, tanto en sangre como en el tumor.

Sorafenib y radiofrecuencia

La radiofrecuencia se basa en la inserción de una aguja dentro del tejido tumoral para incrementar la temperatura local y eliminar las células malignas. En estudios animales, la administración de sorafenib previa a la radiofrecuencia disminuye la densidad microvascular del tumor, induciendo zonas más amplias de necrosis.

Existe un ensayo fase II temporalmente suspendido (NCT00813293) donde pacientes con hepatocarcinomas entre 3,5 cm y 7 cm, en cualquier estadio, recibían sorafenib o placebo durante 9 días

(con RM hepática previa al tratamiento y en el día 9), posterior biopsia tumoral y radiofrecuencia de la lesión en el día 10. Se permitía repetir el tratamiento local de radiofrecuencia para poder abarcar el tumor por completo. Como objetivo principal, se intentaba evaluar si el sorafenib incrementaba la efectividad de la radiofrecuencia, y como secundarios evaluar los cambios tumorales tras sorafenib en busca de factores predictivos de respuesta.

Sorafenib y TACE

La TACE administra quimioterapia directamente en las arterias de las que se nutre el tumor y las emboliza, provocando hipoxia en las lesiones y en el tejido hepático circundante. Esta isquemia tras TACE induce, por otro lado, la producción de factores de crecimiento proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial (VEGF: *vascular endothelial growth factor*) circulante, con un mayor riesgo de progresión tumoral, especialmente en relación con la aparición de metástasis a distancia.

Estudios recientes han demostrado una correlación significativa entre los niveles de VEGF circulantes antes y después de la TACE y la evolución tumoral, incluyendo el tamaño de las lesiones, la invasión vascular y las metástasis. Estos hallazgos son la base para la evaluación del tratamiento adyuvante con antiangiogénicos como el sorafenib durante o tras la TACE en pacientes seleccionados. Es el campo de investigación actualmente más activo después de la enfermedad avanzada, y se expone a continuación.

El estudio TACE-2 (NTC01324076) es un ensayo fase III aleatorizado, doble ciego, con reclutamiento activo, que analiza el papel de TACE con doxorubicina asociada a sorafenib o a placebo, en pacientes con hepatocarcinoma no resecable no candidatos a trasplante, estadio Child-Pugh A ≤ 6. El objetivo principal es la supervivencia libre de progresión, y los objetivos secundarios son la supervivencia global, la tasa de respuesta, la toxicidad, el control de la enfermedad y la calidad de vida.

El estudio NCT00494299 es un estudio japonés fase III completado, de diseño similar, aunque no especifica el fármaco empleado para la quimioembolización y los criterios de inclusión no son tan restrictivos.

Otro estudio fase III del grupo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), el NCT01004978, con reclutamiento activo, doble ciego, en pacientes con hepatocarcinoma irresecable con o sin invasión vascular, compara la quimioembolización y el sorafenib respecto a la quimioembolización sola. Los pacientes comienzan tratamiento oral con sorafenib o placebo a dosis estándar durante dos semanas y, en ausencia de progresión tumoral o toxicidad inaceptable, se procede a la quimioembolización, que puede realizarse cada 4 semanas hasta en 4 ocasiones. Se permite la utilización de doxorubicina, cisplatino o mitomicina C. El objetivo principal es la superviencia libre de progresión, y los objetivos secundarios son la supervivencia global, los diferentes patrones de progresión tumoral (extrahepáticos o intrahepáticos y su influencia en la supervivencia global), el papel de la respuesta tumoral a los 4 y 8 meses para predecir las supervivencias libre de progresión y global, y la toxicidad. Los pacientes que pueden incluirse son aquellos con hepatocarcinoma limitado al hígado, con afectación de < 50% de éste, con invasión portal principal si son pacientes con hepatitis B o C, y estadios Child-Pug A o B7 sin ascitis.

Sorafenib y radioterapia

La radioterapia puede alcanzar respuestas tumorales entre el 50 y el 70%, pero no ha conseguido demostrar un aumento de la supervivencia libre de enfermedad o global debido a la ausencia de estudios fase III. Ante estos resultados, se están desarrollando estrategias de combinación con sorafenib para mejorarlos, dado que los agentes antiangiogénicos podrían hacer que los tumores fueran más sensibles al tratamiento radioterápico al inducir cambios en la vascularización tumoral.

El estudio abierto RAD 0901 (NTC01005875), trata de evaluar la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento secuencial con radioterapia estereotáxica y sorafenib en pacientes con hepatocarcinoma irresecable (máximo 3 lesiones, con diámetro menor de 4 cm cada una) Child-Pugh A. Secundariamente, se intentará caracterizar el grado de alteración en la necrosis y en la permeabilidad vascular mediante resonancia magnética dinámica.

El estudio SHEP (NTC00892658) es un fase I en hepatocarcinoma irresecable Child-Pugh A, que intenta determinar la máxima dosis tolerable de sorafenib y radioterapia, así como la toxicidad tardía, la supervivencia global, el tiempo hasta la progresión y la evaluación de biomarcadores. Los pacientes reciben sorafenib durante 1 semana, seguido de radioterapia y sorafenib 14 días. Posteriormente, se administra sorafenib hasta la progresión durante un tiempo máximo de 12 meses.

Otros estudios con sorafenib en marcha

Recientemente, un estudio fase II doble ciego evaluó la eficacia de doxorubicina 60 mg/m^2 cada

21 días hasta un máximo de 360 mg/m^2 (hasta 450 mg/m^2 si había beneficio y la toxicidad era tolerable) en combinación con placebo o con sorafenib hasta la progresión en primera línea en pacientes con hepatocarcinoma avanzado Child-Pugh A. El tiempo hasta la progresión (objetivo principal) fue estadísticamente superior en el brazo de sorafenib (6,4 frente a 2,8 meses), aunque no alcanzó la diferencia para la que fue planificado el estudio. También hubo beneficio en la supervivencia global (13,7 frente a 6,5 meses).

El estudio aleatorizado fase III del grupo CALGB (NTC01015833), compara sorafenib solo o en combinación con doxorubicina (máximo 6 ciclos de doxorubicina, y manteniendo sorafenib hasta la progresión). Se pretende evaluar la supervivencia global en primer lugar, así como la toxicidad y la supervivencia libre de progresión.

El estudio SEARCH (NTC00901901) es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, donde los pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable (localmente avanzado o metastásico) con adecuada función hepática (sólo Child Pugh A), son aleatorizados en primera línea a recibir sorafenib oral 400 mg/12 h en combinación con erlotinib oral 150 mg/12 h o placebo. Los pacientes pueden haber recibido tratamiento local previo (salvo esferas de Itrio-90 o tratamiento sistémico). El objetivo principal es determinar si la supervivencia global aumenta con la combinación de fármacos por la inhibición conjunta de las vías EGF, VEGF y Ras/Raf/MEK. Como objetivos secundarios se analizarán la seguridad, el tiempo hasta la progresión radiológica tumoral, la tasa de control de la enfermedad y la calidad de vida. Ha finalizado su fase de reclutamiento.

En un estudio fase II, en pacientes con hepatocarcinoma avanzado, sunitinib obtuvo en primera línea una tasa de estabilidad de la enfermedad del 40% y una supervivencia libre de progresión de 1,5 meses y global de 9,3 meses, con escasa toxicidad grado 3 y 4. Basándose en este estudio, se desarrolló el ensayo fase III (NCT00699374) aleatorizado, doble ciego, en pacientes Child-Pugh A, comparando sorafenib a dosis estándar frente a sunitinib 37,5 mg diario. El objetivo principal era la supervivencia global y los secundarios eran la supervivencia libre de progresión y la seguridad. El estudio fue cerrado prematuramente debido a la alta tasa de efectos adversos graves en el brazo de sunitinib.

El estudio GIDEON (NTC00984282) es un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, prospectivo, de pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable tratados con sorafenib. El objetivo fundamental es evaluar la seguridad y la eficacia del fármaco en los pacientes tratados en condiciones reales de la práctica clínica. Los objetivos secundarios son la tasa de respuesta radiológica (según criterios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST]), la duración de la terapia, los métodos de evaluación, el diagnóstico y el seguimiento del paciente y las enfermedades concomitantes de los pacientes tratados, con su influencia en el tratamiento y el resultado del mismo.

Hay muchos más estudios en pacientes con enfermedad avanzada y sorafenib, en combinación con quimioterapia, tratamientos antidiana ya autorizados para otros tumores, y nuevas moléculas que pueden consultarse en www.clinicaltrials.gov.

Aplicaciones prácticas

Actualmente, la mayoría de los cambios en el diseño de ensayos clínicos para el desarrollo de nuevas terapias se basan en la optimización de los métodos de imagen para valorar la actividad de los fármacos y la investigación traslacional.

El *National Cancer Institute* recientemente publicó una serie de recomendaciones para la planificación de próximos estudios en función de las necesidades actuales en el manejo del hepatocarcinoma.

En el caso de los tratamientos regionales las prioridades son:

- Estudios sobre terapias combinadas, incluidos TACE más ablación y TACE más tratamiento sistémico.
- Identificación de la población adecuada para dichos tratamientos.
- Estudios de comparación entre las distintas técnicas (TACE, radioyodo, etc.).
- Definir el papel de la TACE en el trasplante hepático.

En el caso de tratamientos locales (ablación y cirugía):

- Evaluar el beneficio del tratamiento adyuvante sistémico tras la resección o la ablación.
- Estudios comparativos entre cirugía y ablación.

En el caso de trasplante hepático:

- Disminuir el tamaño tumoral previamente y búsqueda de biomarcadores predictores de respuesta.
- Tratamientos adyuvantes con sorafenib y búsqueda de factores moleculares y pronósticos de alto riesgo para identificar a los pacientes que se beneficien del mismo.

PUNTOS CLAVE

- El desarrollo del hepatocarcinoma está influenciado por multitud de vías de señalización molecular, dificultando el diseño de estrategias terapéuticas centradas en una sola de ellas. Sorafenib, un inhibidor multicinasa de administración oral, ha sido el primer y único fármaco activo aprobado para la enfermedad avanzada, basándose en un aumento inferior a 3 meses en las supervivencias global y libre de progresión respecto al placebo. Debido al beneficio limitado en los valores absolutos, se están investigando nuevas terapias moleculares y la combinación de diferentes tratamientos antidiana para mejorar la respuesta clínica con una toxicidad aceptable, dado que en el contexto de estos pacientes, se ha de tener en cuenta no sólo el tumor, sino también la disfunción hepática subyacente que determina de manera importante el pronóstico de la enfermedad.
- Paralelamente, estas mismas estrategias asociadas a otras técnicas como la resección quirúrgica, la ablación local o la quimioembolización arterial podrían disminuir la tasa de recidiva tumoral en pacientes con estadios iniciales de la enfermedad, aunque en el momento actual sólo puedan emplearse dentro del contexto de ensayos clínicos y no en la práctica asistencial habitual.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ et al. Doxorubicin plus sorafenib versus doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized trial. JAMA 2010;304:2154-60.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD practice guideline. Hepatology 2005;42:1208-36.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double blind, placebo controlled trial. Lancet Oncol 2009;10:25-34.
- Consultar en www.clinicaltrials.gov.
- Dufour JF, Hoppe H, Heim MH et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. Oncologist 2010;15:1198-204.
- Hakimé A, Hines-Peralta A, Peddi H et al. Combination of radiofrequency ablation with antiangiogenic therapy for tumor ablation efficacy: study in mice. Radiology 2007;244:464-70.
- Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E et al. Risk factors contriuiting to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. J Hepatol 2003;38:200-7.
- Koeberle D, Montemurro M, Samaras P et al. Continuous Sunitinib Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) Multicenter Phase II Trial (SAKK 77/06). Oncologist 2010;15:285-92.
- Llovet JM, Buix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. Hepatology 2003;37:429-42.
- llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology. 1999;30:1434-40.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: review of the randomized clinical trials. Lancet Oncol 2002;3:593–603.
- Ng IO, Guan XY, Poon RT, Fan ST, Lee JM. Determination of the molecular relationship between multiple tumour nodules in hepatocellular carcinoma differentiates multicentric origin from intrahepatic metastasis. J Pathol 2003; 199:345-53.
- Rougier P, Mitry E, Barbare JC, Taieb J. Hepatocellular carcinoma: an update. Semin Oncol 2007;34(2 Suppl 1):12-20.
- Samuel M, Chow PKH, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Syst Rev 2009;(1): CD001199.
- Thomas MB, Jaffe D, Choti MM et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol 2010;28:3994-4005.

37

Utilidad de la alfafetoproteína en la predicción de supervivencia y respuesta en pacientes con hepatocarcinoma que reciben tratamiento sistémico

N. Rodríguez Salas y C. Pangua Méndez

DEFINICIONES

- **Carcinoma hepatocelular (CHC):** es la neoplasia maligna hepática primaria más frecuente, representando el 80-90% de las neoplasias primarias del hígado y cerca del 5% de todas las neoplasias malignas. El CHC aparece en más del 90% de los casos sobre una cirrosis hepática. Se estima que la prevalencia de CHC en pacientes con cirrosis hepática compensada es de un 5%, alcanza un 15% en los ingresados por hemorragia por varices esofágicas y hasta un 20% de los que presentan una peritonitis bacteriana espontanea. Su incidencia se esta incrementando en todo el mundo y este incremento está íntimamente asociado con el de la infección por el virus de la hepatitis C. De hecho el 80% de los casos de CHC en nuestro medio están relacionados con el virus C y sólo un 9% con el virus de la hepatitis B. Esta alta incidencia ha justificado la búsqueda sistemática del CHC en los pacientes con cirrosis hepática y también en todos los casos de hepatitis crónica viral. Este seguimiento o cribaje se realiza mediante ecografía semestral y determinación de la alfafetoproteína aunque este marcador tumoral ha mostrado una menor sensibilidad y especificidad.

- **Alfafetoproteína:** glicoproteína que se produce habitualmente durante la gestación por el tejido hepático fetal y el saco embrionario, y que se eleva de forma significativa en los pacientes con carcinoma hepatocelular.

- **Criterios de respuesta RECIST:** los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), se emplean para la evaluación de la respuesta al tratamiento en tumores sólidos. Son criterios internacionalmente aceptados, usados para valorar la respuesta al tratamiento, por tanto, comprobar si una terapia funciona y definir si el paciente con cáncer está respondiendo adecuadamente al tratamiento.

  El origen de unos criterios para valorar la respuesta al tratamiento se remonta al año 1979 cuando nacen los criterios de respuesta de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS). Se basaron en que la reducción del tamaño tumoral tenía una relación directa con el efecto del tratamiento y adoptaron la imagen como herramienta para la medición de lesiones.

  En enero de 2009 se publicó la versión 1.1 de los criterios RECIST que incorporó las siguientes modificaciones: reduce el número máximo de lesiones diana de 10 a 5 en total (y de 5 a 2 por órgano), incorpora como lesión medible las adenopatías patológicas (eje corto > de 15 mm) y aclara el manejo de lesiones óseas y quísticas.

  En la actualidad, con los continuos avances en las terapias anticancerosas (diferentes mecanismos de acción) y en las técnicas de imagen (imagen funcional) se ha puesto en evidencia la necesidad de crear criterios con un nuevo enfoque hacia como evaluar la respuesta del tumor más que cómo medir el tumor.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) o hepatocarcinoma supone el 5% de las neoplasias, con una incidencia creciente tanto en los países en desarrollo como en aquellos situados en áreas endémicas de hepatopatías virales. Un porcentaje importante de estos pacientes no es subsidiario en el momento del diagnóstico de tratamientos curativos y han de someterse a tratamientos sistémicos paliativos.

La adecuada clasificación de los pacientes no sólo es fundamental para el correcto abordaje terapéutico del paciente sino que además debe ayudar a orientar en el pronóstico y en la supervivencia.

La evaluación de la respuesta a los tratamientos aplicados a los pacientes con CHC es un tema controvertido hoy en día. Los sistemas clásicos radiológicos de evaluación de la respuesta no siempre reflejan ésta o la viabilidad tumoral real; este hecho, se pone de manifiesto con el actual uso de terapias contra dianas biológicas, como sorafenib.

Hay que replantear no sólo la forma de diseñar los estudios clínicos, sino también elaborar distintas formas de evaluar la respuesta biológica de la enfermedad oncológica en aras de una mejor aproximación terapéutica y pronóstica de los pacientes con CHC.

Descripción del algoritmo

Aquellos pacientes con enfermedad avanzada que se someten a tratamiento sistémico para CHC (bien sea quimioterapia sistémica, inmunoterapia, quimioinmunoterapia, menos frecuentemente hormonoterapia, o bien los actuales tratamientos sistémicos estándares como son las terapias con agentes contra dianas biológicas, etc.) deben ser evaluados mediante el sistema de imagen radiológico habitual con los criterios RECIST de la OMS. Este sistema clasifica a los pacientes en tres grupos en función de la respuesta obtenida: respuesta parcial, estabilización o progresión de la enfermedad. En el CHC la respuesta completa radiológica a un tratamiento sistémico es excepcional, por lo que no se describe en el algoritmo (Fig. 37-1).

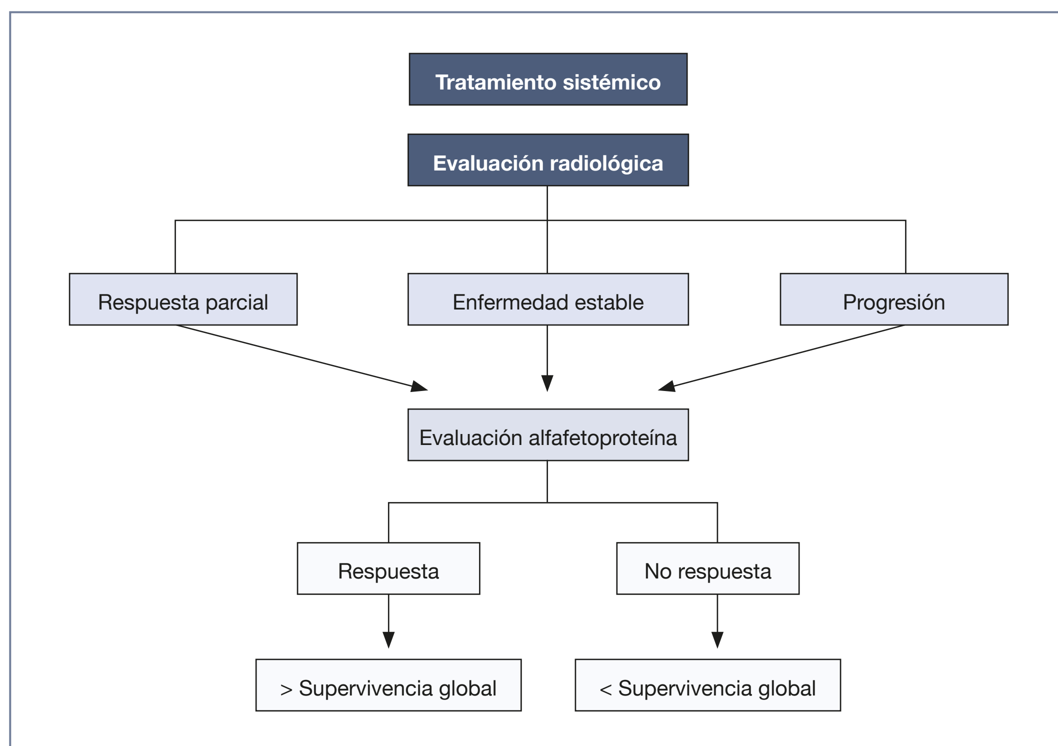


Figura 37-1. Utilidad de la alfafetoproteína en la predicción de la supervivencia y respuesta en pacientes con hepatocarcinoma que reciben tratamiento sistémico.

En función de la respuesta, se debe tomar la decisión de continuar el tratamiento o no. Aquellos pacientes con respuesta parcial lo continuarán y se replanteará el tratamiento en los casos con progresión, valorando no obstante el beneficio clínico obtenido.

La medición dinámica de los niveles de alfafetoproteína antes y durante el tratamiento sistémico debe ayudar a esta toma de decisiones; en algunos casos de progresión la respuesta serológica de alfafetoproteína puede predecir beneficio clínico y, sobre todo, mayor supervivencia. Este dato es de especial relevancia en el gran grupo de pacientes con una enfermedad radiológicamente estable; si son alfafetoproteína respondedores deben continuar el tratamiento, siempre que la tolerancia lo permita.

Aplicaciones prácticas

Introducción

A lo largo de las últimas décadas han sido diseñados diversos sistemas de estadificación, valoración pronóstica y de respuesta a los tratamientos en pacientes con hepatocarcinoma. Éstos incluyen el TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), el Okuda, el *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP), el *Chinese University Prognostic Index* (CUPI) y el *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). Estas *clasificaciones* se han elaborado en distintos subgrupos de pacientes y pretenden establecer, en aras de una adecuada aproximación terapéutica, tres estadios: precoz, intermedio y avanzado, que se resumen en la Figura 37-2.

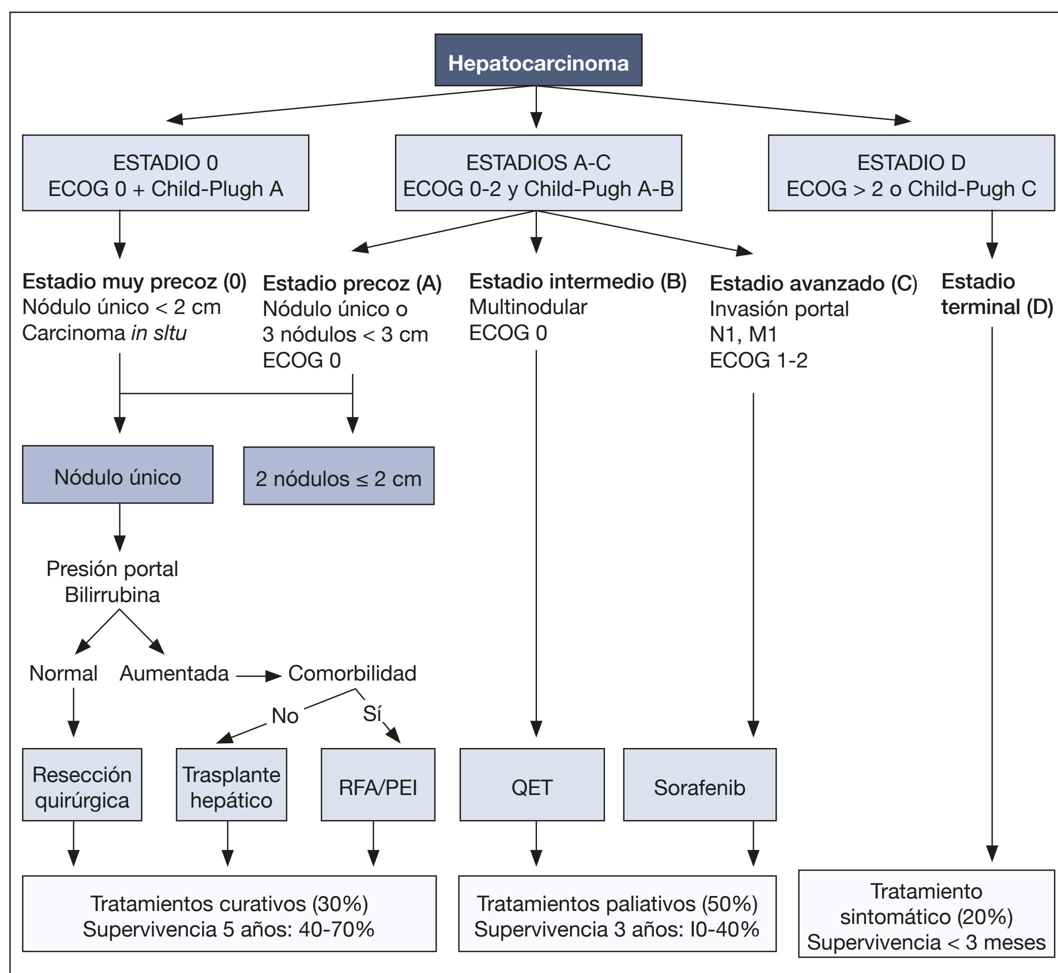


Figura 37-2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico del hepatocarcinoma.

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): escala del ECOG; PEI (*percutaneous etanol injection*): etanolización percutánea; QET: quimioembolización tumoral; RFA (*radiofrecuency ablation*): ablación por radiofrecuencia.

En cualquier caso los pacientes con CHC son un grupo heterogéneo con sustanciales diferencias de supervivencia en relación con factores adicionales no siempre reflejados en los sistemas de clasificación descritos y usados en la clínica diaria.

Alfafetoproteína

La alfafetoproteína es una glicoproteína que se produce habitualmente durante la gestación por el tejido hepático fetal y el saco embrionario. La concentración sérica de esta proteína se ve incrementada durante el embarazo, en pacientes con tumores de origen gonadal, hepatopatías crónicas y hepatopatías virales. Se eleva de forma significativa en pacientes con carcinoma hepatocelular.

El ascenso de los niveles de alfafetoproteína en pacientes con cirrosis suele indicar la existencia de un CHC subyacente; se acepta que valores > 500 μg/L (el valor normal es de 10 a 20 μ/L) son diagnósticos de CHC en pacientes con riesgo. La determinación de alfafetoproteína debe realizarse de forma seriada en pacientes con riesgo de CHC.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la determinación sérica de alfafetoproteína en el contexto del diagnóstico son variables según la población estudiada: existencia de hepatopatía crónica y tipo de ésta, existencia de hepatopatía viral B o C, tamaño tumoral, extensión local, regional o sistémica. En una revisión sistemática de la literatura médica se han reportado valores de sensibilidad del 40 al 65% y especificidad del 80 al 94%.

Evaluación pronóstica de la supervivencia

Existen evidencias que muestran que la supervivencia de los pacientes con CHC no quirúrgico puede ser predicha por diversas características clínicas dependientes del paciente y otras características dependientes del tumor. Así Yao et al. han propuesto un índice pronostico (ALCPS: *Advanced Liver Cancer Prognostic System*) para aquellos pacientes no susceptibles de tratamientos locorregionales, de forma que separa los casos en tres grupos pronósticos con diferentes tasas de supervivencia a tres meses. Los factores pronósticos dependientes del paciente son: la presencia de ascitis, el dolor abdominal, la pérdida de peso y el estado de la hepatopatía subyacente (medida mediante la clasificación de Child-Pugh), así como valores analíticos de fosfatasa alcalina, bilirrubina total y urea. Los factores dependientes del tumor son: la presencia de trombosis portal, el tamaño del tumor, la presencia de metástasis pulmonares y el valor de la alfafetoproteína sérica.

Existen otros factores que pueden influir en la supervivencia de los pacientes con CHC: el número y la localización de las metástasis, el tipo histológico y de nuevo los valores de alfafetoproteína sérica.

Alfafetoproteína y supervivencia

El valor de la alfafetoproteína en el momento del diagnóstico se correlaciona con el tamaño tumoral y con la extensión de la enfermedad. Los valores de alfafetoproteína tienden a elevarse significativamente cuando el tamaño tumoral excede los 3 cm y se elevan más con la progresión ecográfica de la enfermedad.

Existe una clara relación entre el valor de alfafetoproteína y la supervivencia; se ha demostrado que se trata de un factor pronóstico independiente en varios trabajos. En el estudio de Matsumoto la supervivencia de pacientes con niveles séricos de alfafetoproteína mayores de 10.000 ng/mL fue significativamente menor que la de aquellos con valores menores de 200 ng/mL. Además, los niveles elevados se correlacionaron con subtipos histológicos más agresivos (pobremente diferenciados). En otro trabajo, valores de alfafetoproteína por encima de 1.000 ng/mL implicaron un mal pronóstico de supervivencia en pacientes sometidos a tratamientos quirúrgicos curativos *a priori*.

No existe ningún estudio prospectivo que analice un sistema de clasificación pronóstico en aquellos pacientes sometidos a tratamiento sistémico con agentes contra dianas biológicas que pueda predecir si el paciente va a beneficiarse o no, en términos de supervivencia.

Evaluación de respuesta

Al igual que en otras enfermedades oncológicas la evaluación de la respuesta en el CHC sometido a tratamiento sistémico ha sido evaluada utilizando los sistemas convencionales radiológicos RECIST de la OMS. Sin embargo, no siempre este sistema refleja la respuesta real de la neoplasia al tratamiento en términos de viabilidad biológica del tumor. No es infrecuente observar que pacientes sin una significativa respuesta radiológica ven reducida la viabilidad neoplásica como respuesta patológica parcial o completa cuando la lesión es resecada.

Alfafetoproteína y respuesta a tratamiento sistémico

Los valores séricos de alfafetoproteína medidos de manera seriada pueden ser un adecuado *endpoint* subrogado para la identificación de pacientes que se benefician de tratamiento sistémico, tanto si el

tratamiento es la quimioterapia como si es la inmunoterapia o el agente contra una diana biológica. El descenso de los valores de alfafetoproteína se correlaciona con la presencia de respuesta radiológica, con la respuesta biológica y con la supervivencia.

Recientemente se ha publicado un trabajo que evalúa de forma prospectiva el valor de este marcador sérico con objeto de predecir la respuesta radiológica y la supervivencia de 188 pacientes con CHC avanzado que se sometieron a tratamiento con quimioterapia sistémica. En un ensayo en fase III los autores demuestran una clara correlación entre el descenso de los niveles de alfafetoproteína y el tipo de respuesta radiológica (parcial, estabilidad o progresión), y establece en aquellos pacientes con enfermedad radiológicamente estable dos grupos con diferencias significativas de supervivencia en función de la respuesta o no de la alfafetoproteína (10,3 meses frente a 8,2 meses). Recomienda una medición dinámica de la alfafetoproteína sérica y demuestra que en general aquellos pacientes en los que se objetiva un descenso de al menos el 20% del valor previo de alfafetoproteína tienen casi el doble de supervivencia global, independientemente del tipo de respuesta radiológica. Es además un valor subrogado del beneficio clínico que los pacientes han obtenido con el tratamiento sistémico aplicado.

Como ya se ha comentado previamente, el beneficio clínico de los nuevos tratamientos contra una diana biológica puede estar infraestimado con el uso de la evaluación de la respuesta sólo por la imagen radiológica. De hecho, puede que casi la mitad de los pacientes en los que se documenta estabilidad radiológica sean respondedores en términos biológicos (en parte medidos mediante la determinación de alfafetoproteína). De hecho, el estudio pivotal de sorafenib demostró que la supervivencia de los pacientes tratados con éste no estaba claramente relacionada con la respuesta radiológica objetiva.

Puntos clave

- La medición seriada y dinámica de la alfafetoproteína en pacientes con CHC que se someten a tratamiento sistémico y posiblemente también en aquellos candidatos a tratamientos curativos o locorregionales, tiene un enorme valor pronóstico independiente de la supervivencia y del beneficio clínico global. Esta determinación debe incluirse de forma sistemática en la práctica clínica así como en los ensayos clínicos de las nuevas terapias contra dianas biológicas como objetivo subrogado de respuesta biológica del CHC a dichos tratamientos.

Lecturas recomendadas

- Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2010; 51:1274-83.
- Chan SL, Mo FK, Johnson PJ et al. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:446-52.
- El-Serag H, Marrero J, Rudolph L, Reddy K. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma Gastroenterology 2008;134:1752–1763.
- Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann Intern Med 2003;139:46-50.
- Hanazaki K, Kajikawa S, Koide N, Adachi W, Amano J. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis. Am J Gastroenterol 2001;96:1243-50.
- Llovet J, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. J Hepatol 2008;48(Suppl 1):S20–37.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo inpatients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol 25:1s, 2007(suppl; abstr LBA1).
- Sherman M. The resurrection of alphafetoprotein. J Hepatol 2010; 52:939-940.
- Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. J Clin Gastroenterol 2000;31:302-8.
- Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.
- Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fluchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. Oncologist 2009;14:717-25.
- Yau T, Yao TJ, Chan P, Ng K, Fan ST, Poon RT. A new prognostic score system in patients with advanced hepatocellular carcinoma not amenable to locoregional therapy: implication for patient selection in systemic therapy trials. Cancer 2008; 113:2742-51.

38 Reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que reciben tratamiento oncológico: prevalencia y toma de decisiones

B. Álvarez Suárez, J. de la Revilla Negro y J. L. Calleja Panero

Definiciones

- **Virus B oculto:** fase de la infección crónica de la hepatitis B con antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) no detectable pero con ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus de la hepatitis B (VHB) presente en la sangre o en el tejido hepático mediante técnicas de amplificación genómica de alta sensibilidad.
- **Lamivudina:** análogo de nucleósidos con efecto antivírico frente al virus B y al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su efecto frente al virus B se basa en la inhibición de su enzima ADN polimerasa inhibiendo la replicación vírica. Sin embargo, pueden aparecer cepas mutantes del virus B que son resistentes a la lamivudina. El porcentaje de cepas mutantes aumenta con la duración del tratamiento (14% en el primer año, 65% a los 5 años).
- **Rituximab:** anticuerpo monoclonal quimérico (murino y humano) contra el antígeno CD20 que se expresa en la superficie de los linfocitos B. Este fármaco depleciona la población linfocitaria B y el nivel de anticuerpos, disminuyendo la respuesta inmune. Se utiliza en el tratamiento de ciertos linfomas (linfoma no hodgkiniano de células B) y en el tratamiento de la artritis reumatoide y del lupus eritematoso sistémico.

Introducción

La reactivación del VHB se debe a un aumento de la replicación del virus B en pacientes portadores inactivos o con infecciones de VHB pasadas. La reactivación puede producirse espontáneamente o de manera secundaria al tratamiento del cáncer con quimioterapia. Un 50% de los portadores inactivos del virus B y entre 5-10% de los pacientes con hepatitis B pasadas pueden reactivarse durante el curso de un tratamiento con quimioterapia. Diversos factores relacionados con el virus, el huésped y el tipo de tratamiento (grado de inmunosupresión) se asocian con la reactivación del virus B. Ésta puede cursar de manera asintomática pero en algunos casos puede causar hepatitis agudas, incluso graves. El mejor tratamiento es la prevención, por lo que a todos los pacientes que vayan a someterse a cualquier tratamiento de quimioterapia se les debe realizar un cribado del VHB mediante una serología. El tratamiento profiláctico antivírico ha demostrado ser eficaz en los pacientes portadores inactivos y en algunos pacientes con infecciones pasadas del virus de la hepatitis B sometidos a ciertos tratamientos inmunosupresores.

Descripción del algoritmo

La reactivación vírica se produce por una alteración en la relación entre el sistema inmunitario del huésped y el virus. Esta alteración se puede favorecer por ciertos tratamientos de quimioterapia que afectan el sistema inmunitario del paciente. Desde el punto de vista práctico, la infección más importante es la reactivación por virus B, ya que puede retrasar el tratamiento o provocar una hepatitis aguda grave e incluso la muerte.

La reactivación de virus B se caracteriza inicialmente por la aparición o el aumento de la carga vírica en sangre (mayor o igual a 1 log), la reaparición del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) en pacientes portadores inactivos de virus B (HBsAg positivo y anti-HBe positivo con carga vírica indetectable) y la reaparición del HBsAg en los pacientes con hepatitis

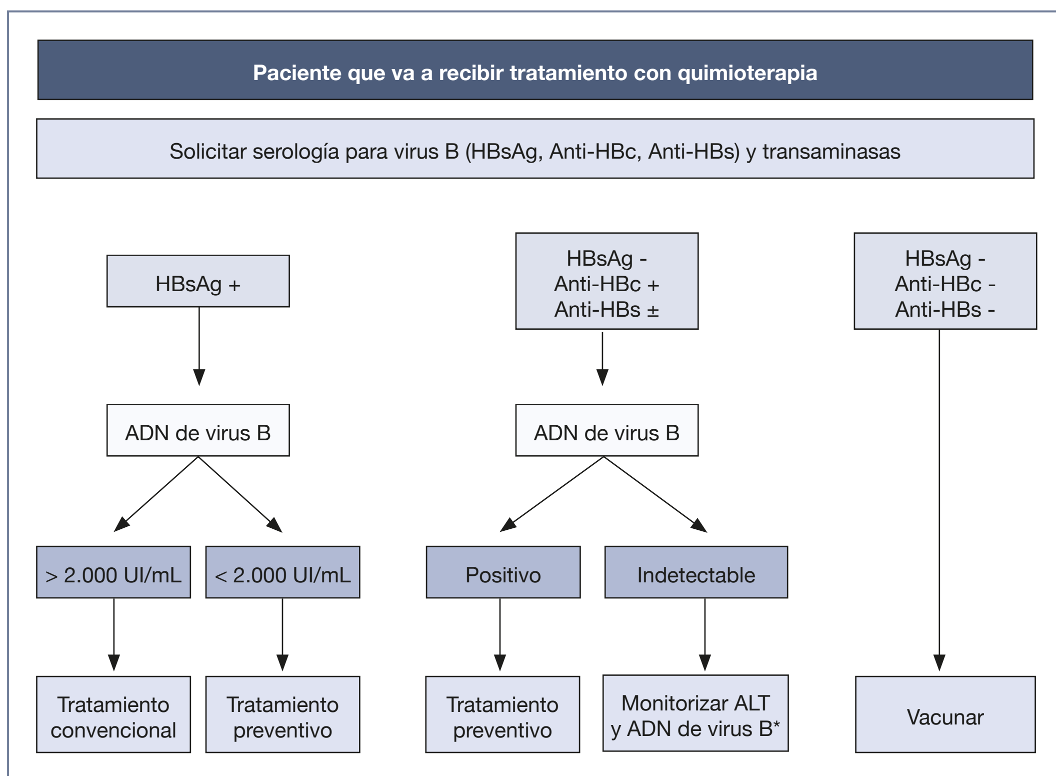


Figura 38-1. Algoritmo diagnóstico - terapéutico de la reactivación de VHB en pacientes que reciben tratamiento oncológico.

* Valorar tratamiento preventivo: tratamiento con anticuerpos monoclonales o trasplante de médula ósea con anti-HBs < 100 UI/mL.

B pasadas (HBsAg negativo, anti antígeno core de la hepatitis B [anti-HBc] positivo con o sin anti-HBs). Este último fenómeno virológico se denomina seroconversión. Estas reactivaciones pueden ser asintomáticas, aunque en ocasiones pueden derivar en una hepatitis clínica, definida como una elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 3 veces su valor basal junto con la aparición de ictericia (bilirrubina total > 30 μmol/L) y otros síntomas de hepatitis aguda.

Del 20% al 30% de los portadores inactivos pueden experimentar reactivaciones espontáneas relacionadas con el propio virus. Como se ha dicho previamente, las reactivaciones también se pueden producir por alteraciones en el sistema inmunitario del huésped provocadas por situaciones de inmunosupresión secundarias a tratamientos quimioterápicos en las enfermedades oncológicas, a tratamientos inmunosupresores en pacientes con trasplantes de órganos sólidos y médula ósea y a tratamientos biológicos en enfermedades de base inmunológica.

Por otro lado, la prevalencia del virus B en el mundo es alta, se estima que entre 350 y 400 millones de personas son portadoras de HBsAg. Esta prevalencia no es homogénea sino que los países del sudeste asiático y África presentan la mayor prevalencia (mayor de un 8%) y el norte de Europa y América la menor (inferior al 2%). España se engloba dentro de los países con endemismo intermedio, que puede aumentar con el incremento de la inmigración. Esto indica que la población susceptible es numerosa, lo que obliga a optimizar las medidas de prevención.

Epidemiología y factores asociados

La reactivación por el virus B se ha descrito en pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia para tumores sólidos (hepatocarcinoma, tumores nasofaríngeos, cáncer de mama), tumores hematológicos (leucemias y linfomas) y trasplante de médula ósea. Por su actividad inmunosupresora cualquier agente quimioterápico podría ser susceptible de

favorecer la reactivación. En la tabla 38-1 se detallan los fármacos que se han asociado a la reactivación.

Sin embargo, la reactivación del virus B no se produce en todos los pacientes infectados por el VHB. El riesgo de reactivación va a depender del perfil serológico del huésped, del tipo de enfermedad oncológica y de la intensidad de la inmunosupresión inducida por el tipo de tratamiento empleado.

La reactivación del virus B en pacientes portadores inactivos de VHB sometidos a tratamiento con quimioterapia es de aproximadamente un 50%. Los pacientes con una carga vírica basal mayor de 10^4 copias/mL, portadores de HBeAg o ALT basal elevada son más susceptibles de reactivación así como el sexo masculino y pertenecer a una franja de edad más joven.

El riesgo de reactivación en pacientes con hepatitis B pasadas que están sometidos a un tratamiento quimioterápico es menor, en concreto, entre 5-10%. No ser portador del anti-HBs o tener títulos bajos de anticuerpos (menor de 100 UI/mL), la presencia de unos niveles de ADN del VHB detectables en sangre y el sexo masculino se han relacionado con mayor riesgo de reactivación.

Los pacientes con linfoma y los sometidos a un trasplante de médula ósea parecen tener más predisposición a sufrir reactivaciones del VHB tras la quimioterapia en comparación con otro tipo de cáncer. Este hecho puede relacionarse con el uso de un régimen poliquimioterápico más inmunosupresor que estaría favorecido en el caso del linfoma con un cierto efecto inmunosupresor intrínseco, que podría favorecer la serorreversión de pacientes anti-HBc y anti-HBs positivos.

Se ha demostrado que ciertos tratamientos asocian más riesgo de inducir una reactivación. En un estudio publicado por Cheng et al. (2003) se aleatorizó a los pacientes con linfoma no hodgkiniano y HBsAg positivo a recibir tratamiento quimioterápico (epirubicina, ciclofosfamida, etopósido) asociado o no a corticoides. Este segundo grupo tuvo una mayor incidencia de reactivación del virus B (un 73% frente a un 38%) y de hepatitis (44% frente a un 13%).

El grado de inmunosupresión alcanzado también se incluye entre los factores de riesgo. Este es el caso de anticuerpos monoclonales como el rituximab o el alemtuzumab. Son muchos los estudios que relacionan el rituximab asociado o no a corticoides con un aumento de la reactivación en este grupo de pacientes. En el estudio de Hui et al., el 12% de los pacientes tratados con rituximab reactivaron el virus B frente al 1% del resto de pacientes. Otros estudios más recientes han apoyado esta observación; un 25% de los pacientes con linfoma y anti-HBc positivo tratados con rituximab

Tabla 38-1. Agentes quimioterápicos asociados a la reactivación del virus B

Agentes alquilantes	
Análogos de la mostaza nitrogenada	Ciclofosfamida
Antimetabolitos	
Análogos del ácido fólico	Metotrexato
Análogos de las purinas	Mercaptopurina Tioguanina
Análogos de las pirimidinas	Fluorouracilo Gemcitabina
Alcaloides de plantas y otros productos naturales	
Alcaloides de la vinca y análogos	Vinblastina Vincristina
Derivados de la podofilotoxina	Etopósido
Taxanos	Docetaxel
Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas	
Actinomicinas	Dactinomicina
Antraciclinas y sustancias relacionadas	Doxorubicina Epirubicina
Otros antibióticos citotóxicos	Bleomicina Mitomicina
Otros agentes antineoplásicos	
Metilhidrazinas	Procarbazina
Anticuerpos monoclonales	Rituximab Alemtuzumab

asociado a ciclofosmamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP: *cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine [oncovin], and prednisone*) presentaron reactivación del virus B frente a ningún paciente de los que se trataron exclusivamente con CHOP.

Tratamiento de la reactivación del virus B

Tras el diagnóstico de la reactivación del virus B, la primera medida a tomar debería ser la suspensión del tratamiento quimioterápico para restablecer el sistema inmunitario (Fig. 38-1). Sin embargo, esta acción puede derivar en una disminución de la eficacia del tratamiento con un aumento de la mortalidad. Antes de tomar esta decisión se deben considerar todos los riesgos y beneficios.

La siguiente medida a tomar es la instauración del tratamiento antivírico. La mayoría de los estudios publicados han utilizado la lamivudina por ser el fármaco disponible desde hace años. Sin embargo, la lamivudina presenta una alta tasa de resistencias, lo que la relega a un segundo plano terapéutico.

Los fármacos de primera elección para el tratamiento de la reactivación del virus B deben ser los mismos que los empleados para el tratamiento de la hepatitis crónica. Se deben administrar de inicio aquellos fármacos con una mayor potencia antivírica y con una menor tasa de resistencias a largo plazo. Hoy en día los dos fármacos que cumplen estos requisitos y que deberían ser utilizados son el tenofovir y el entecavir. Estos fármacos deben mantenerse de forma indefinida hasta que se alcancen los objetivos virológicos y serológicos establecidos por las principales guías de consenso para el manejo de la hepatitis B. Actualmente existen dos casos publicados de reactivación del virus B tratados con entecavir como primera línea, con excelentes resultados clínicos y virológicos. También se ha publicado recientemente un caso de reactivación de hepatitis B tratada con telbivudina con éxito.

Si nos basamos en estudios publicados con lamivudina, las tasas de mortalidad asociada al virus B, a pesar de emplear la lamivudina como tratamiento, se sitúan entre un 13% y un 80%. Esta mortalidad tan elevada pone de manifiesto la importancia de estrategias de prevención de la reactivación como una medida para reducir las complicaciones y la mortalidad asociadas a la reactivación.

Prevención de la reactivación del virus de la hepatitis B

Portadores inactivos (HBsAg positivos)

Se han desarrollado múltiples estudios retrospectivos y prospectivos, con y sin controles, demostrando que la administración de análogos de nucleósidos, en concreto de lamivudina, es eficaz para prevenir la reactivación vírica. Tan solo tres de estos estudios tienen un diseño prospectivo y controlado.

En el primer estudio prospectivo aleatorizado publicado, 30 pacientes con linfoma y HBsAg fueron aleatorizados a recibir lamivudina 100 mg al día desde una semana antes del inicio del tratamiento hasta 6 semanas después, o a recibir este tratamiento cuando hubiera evidencia de reactivación. Las distintas líneas de tratamiento fueron ciclofosfamida, epirubicina, vincristina y prednisona (CEOP: *cyclophosphamide, epirubicin, vincristine [Oncovin], and prednisone*); adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD); ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona (COPP: ***c****yclophosphamide, vincristine [****o****ncovin],* ***p****rocarbazine and* ***p****rednisolone*) y CHOP. El 53% de los pacientes que no recibió tratamiento profiláctico sufrió reactivación del virus B, el 46% de los pacientes desarrolló hepatitis y un 7% sufrió una hepatitis aguda grave y falleció, frente a ninguno de los pacientes en el grupo al que se pautó lamivudina preventiva.

En otro estudio similar, 51 pacientes diagnosticados de linfoma no hodgkiniano fueron aleatorizados a recibir tratamiento profiláctico con lamivudina, 100 mg al día desde el comienzo del tratamiento con quimioterapia (CHOP) hasta dos meses después de finalizarlo o a recibir lamivudina sola si se diagnosticaba durante el seguimiento una hepatitis B por reactivación. Un 7,7% de los pacientes en el grupo de profilaxis y un 48% de los pacientes sin tratamiento preventivo presentaron hepatitis por reactivación del virus B. Tras suspender la lamivudina en el grupo de profilaxis, 5 pacientes desarrollaron reactivación por virus B y dos de ellos fallecieron por hepatitis aguda.

En el último estudio se aleatorizaron 73 pacientes con VHB y hepatocarcinoma que iban a ser sometidos a quimioembolización a recibir lamivudina 100 mg/día desde el inicio del tratamiento de quimioembolización o a no recibir el tratamiento preventivo. La reactivación se produjo en un 2,8% de los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico frente a un 29,7% de los pacientes que no fueron asignados a lamivudina.

La evidencia científica favorable al empleo de lamivudina como prevención de la reactivación por el virus B ha sido apoyada por la publicación de dos metaanálisis en los que se incluyen 14 y 21 estudios en cada uno. Ambos metaanálisis confirman una disminución de la tasa de hepatitis por reactivación del virus B, una disminución de la mortalidad por cualquier causa y específicamente de la mortalidad relacionada con el virus B en el grupo de pacientes con tratamiento profiláctico.

A pesar de las publicaciones sobre la evidencia de la eficacia de la lamivudina para la profilaxis de la reactivación, no existen estudios específicamente diseñados para determinar la duración de este tratamiento preventivo. Las guías recomiendan iniciar la profilaxis desde 1 semana antes de la quimioterapia hasta 6-12 meses después de haber finalizado el tratamiento. Se podría valorar la prolongación de la profilaxis más allá de 1 año en situaciones especiales, como tras el uso de anticuerpos monoclonales o un trasplante de médula ósea, ya que la inmunosupresión inducida puede ser tan importante que el fenómeno de recuperación inmunológica puede ser muy tardío.

Respecto al fármaco antivírico de elección, la mayoría de los estudios han empleado lamivudina. Sin embargo, se han descrito episodios de reactivación hasta en un 9,6% de los pacientes portadores inactivos tratados con lamivudina de manera preventiva, algunas de ellas relacionadas con mutaciones genotípicas demostradas frente a lamivudina. El riesgo de fallo de la lamivudina se ha relacionado con la carga vírica basal, siendo significativamente superior para viremias mayores de 20.000 UI/mL. La aparición de nuevos análogos nucleosídicos y nucleotídicos más potentes y con menos resistencias hace esperable que éstos se incorporen a las medidas de prevención de la reactivación.

Basándose en estas evidencias, las principales asociaciones científicas de hepatología recomiendan que todos los pacientes portadores de HBsAg positivo que vayan a ser tratados con quimioterapia deben recibir profilaxis con lamivudina, si el tratamiento tiene una duración estimada de 12 meses y la carga vírica basal es indetectable. Si, por el contrario, se estima que el tratamiento va a tener una duración mayor de 12 meses o la viremia basal es elevada (> 2.000 UI/mL) se recomienda entecavir o tenofovir. Durante el tratamiento se aconseja monitorizar las cifras de ALT cada 4 semanas y de ADN cada 3 meses o si se produce una elevación de ALT. Si la viremia se incrementa 1 log por encima del valor basal se debe considerar la posibilidad de desarrollo de resistencias y modificar el tratamiento antivírico según lo establecido en las guías de consenso. Debido al riesgo de reactivaciones tardías tras la suspensión del tratamiento profiláctico se debe continuar la monitorización analítica hasta un año después de finalizar el tratamiento.

Hepatitis B pasada (anti-HBc positivos con o sin anti-HBs)

Se han publicado 5 estudios en los que se ha evaluado la evolución de pacientes con anti-HBc y anti-HBs positivos o negativos tratados con quimioterapia. En los estudios observacionales prospectivos el riesgo de reactivación en este grupo de pacientes es entre 5-10%. Como se ha expuesto previamente, los factores relacionados con la reactivación fueron el rituximab, el ADN pretratamiento detectable, recibir más de una línea de tratamiento quimioterápico y tener títulos de anti-HBs menores de 100 UI/mL. Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea presentan una tasa de reactivación mayor debido a la mayor intensidad del tratamiento inmunosupresor, de forma que hasta un 50% de los pacientes con anti-HBc positivos pueden sufrir reactivaciones.

Basándose en esta información, las recomendaciones de profilaxis en los pacientes HBsAg negativo y anti-HBc positivo que van a recibir tratamiento quimioterápico y/o inmunosupresor se basan en la monitorización de la ALT y la carga vírica del virus B durante el tratamiento, iniciando el empleo de análogos de nucleósidos/análogos de nucleótidos si de produce una elevación de la viremia. Los pacientes que se van a someter a un trasplante de médula ósea o que van a recibir una inmunosupresión intensiva (anticuerpos monoclonales) deben iniciar tratamiento profiláctico con lamivudina desde el inicio.

Aplicaciones prácticas

La reactivación del VHB puede tener dos consecuencias importantes en los pacientes en tratamiento con quimioterapia. Por un lado, el riesgo de desarrollar una hepatitis aguda, en algunos casos grave, con la consiguiente morbimortalidad asociada. La mortalidad directa por reactivación del virus B se relaciona fundamentalmente con el fallo hepático agudo hasta un año después de suspendido el tratamiento. En el metaanálisis de Kazt et al., en el que se incluyen 21 estudios, se reporta que entre 24-100% de los pacientes que reactivan el virus B desarrollan hepatitis aguda y entre 0-50% de la mortalidad en estos pacientes estaba relacionada con el VHB.

La otra consecuencia de la reactivación del VHB se relaciona con la necesidad de retrasar o incluso suspender la quimioterapia, con el impacto clínico negativo que puede suponer en la supervivencia total. En este mismo metaanálisis a 10-19% de los pacientes se les interrumpió el tratamiento.

Para intentar evitar estos eventos clínicos desfavorables, la recomendación actual según asociación europea de hígado y los últimos documentos de consenso es realizar un cribado serológico del VHB a todos los pacientes que van a someterse a tratamientos de quimioterapia y realizar tratamiento profiláctico en los casos indicados.

Sin embargo, a pesar de la evidencia disponible en este campo, el cribado del virus B en esta población de riesgo no es una práctica universalmente establecida. En una encuesta realizada a 265 oncólogos estadounidenses, un 20% de éstos nunca realizaba la serología para VHB y el 30% sólo la solicitaba si el paciente presentaba alguna alteración de las pruebas de la función hepática; además, si el paciente era portador de VHB, hasta un 15% de los especialistas no pautaba tratamiento profiláctico ni remitía al enfermo al hepatólogo.

Puntos clave

- El riesgo de reactivación del virus B en pacientes portadores inactivos o con hepatitis B pasadas que se someten a tratamiento inmunosupresor es alto. Esto puede provocar un aumento de la morbimortalidad de los pacientes. Por ello, la serología para virus B se debe realizar a todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento con quimioterapia.
- Si el paciente tiene una serología negativa, es susceptible de infectarse y se deberá vacunar.
- Si el paciente tiene HBsAg positivo se valorará la indicación de tratamiento (según la carga vírica y las cifras de ALT) y, si existe, iniciarlo antes de administrar la quimioterapia.
- Si se confirma que el paciente es un portador inactivo se deberá administrar la profilaxis desde una semana antes hasta 6-12 meses después de finalizar la quimioterapia.
- Si el paciente presenta anti-HBc positivo con o sin anti-HBs se debe realizar profilaxis si el ADN del VHB es detectable en sangre o si el paciente va a someterse a un trasplante de médula ósea o a un régimen quimioterápico intensamente inmunosupresor. En caso contrario, se deben monitorizar las transaminasas y el ADN, iniciando tratamiento antivírico si se produce una elevación de la viremia.

Lecturas recomendadas

- Barclay S, Pol S, Multimer D, Benhamou Y et al. Erratum to 'The managment of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting'. J Clin Virol 2008;42:104-15.
- Borentain P, Colsen P, Coso D et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem transplantation for cancer. J Viral Hepat 2010;17:807-15.
- Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. Hepatology 2003;37:1320-8.
- Colson P, Borentain P, Cose D, Chebannon C, Tamalet C, Gérolami R. Entecavir as a first line treatment for HBV reactivation following polychemotherapy for lymphoma. Br J Hematol 2008;143:148-50.
- European Association of the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-42.
- hoofnagle J. Reactivation of Hepatitis B. Hepatology 2009;49(5 Suppl):S156-65.
- Hsu C, Hsiung CA, Su IJ et al. A revisit of prophilactic lamivudina for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin´s lymphoma: a randomized trial. Hepatology 2008;47:844-53.
- Hui CK, Cheung WW, Zhang H et al. Kinetics and Risk of De Novo Hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Gastroenterology 2006;131:59-68.
- Jang JW, Choi JY, Bae SH et al. A randominzed controlled study of preemptive lamivudina in patients receiving transarterial chemo-lipiodilization. Hepatology 2006;43:233-40.
- Katz L, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudina prevents reactivation of hepatitis B and reduce mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. J Viral Hepatitis 2008; 15:89-102.
- Lau G, Yiu H, Fong D et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudina therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. Gastroenterology 2003;125: 1742-9.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: uptodate 2009. Hepatology 2009;50:661-2.
- Loomba R, Rowley A, Wesley R et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudina on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Ann Intern Med 2008;148:519-28.
- Montineri A, Nigro L, Chiarenza A et al. Telbivudine use in a patient affected by occult hepatitis B virus and B-cell non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2010;51:554-7.
- Sánchez MJ, Buti M, Homs M, Palacios A, Rodríguez-Frías F, Esteban R. Successful use of entecavir for a severe a case of reactivation of hepatits B virus following polychemotherapy containing rituximab. J Hepatol 2009;51:1091-6.
- Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: Surrey of current oncology practices. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:240-6.
- Yeo W, Chan P, Zhong S et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with Identification of risk factors. J Med Virol 2000; 62:299-307.
- Yeo W, Chan TC, Leung NW et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009;27:605-11.
- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology 2006;43:209-20.

Sección V

Colangiocarcinoma y cáncer de páncreas

Introducción

El cáncer de páncreas es uno de los tumores más letales. La tasa de mortalidad es casi igual a la de incidencia en todos los países, lo que denota evidentes limitaciones terapéuticas y un mal pronóstico.

Su etiología sigue siendo desconocida aunque se ha descrito su asociación a varios factores genéticos, entre los que destacan la pancreatitis hereditaria y el síndrome de Peutz-Jeghers, y ambientales, sobre todo el tabaco. La diabetes mellitus y la resistencia a la insulina se han asociado a este tipo de cáncer, diagnosticándose en la mayor parte de los pacientes en los 2 años previos al desarrollo del tumor y sin evidencia de antecedentes familiares de esta enfermedad. Por ello, se sugiere que los sujetos con diabetes de reciente aparición sin antecedentes familiares, fundamentalmente en aquellos de edad superior a los 50 años, sean sometidos a pruebas de imagen para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas.

El 90% de estos tumores son adenocarcinomas que surgen del epitelio de los conductos excretores del páncreas. De ellos, el 70% se localizan en la cabeza. El 10% restante corresponde a tumores de las glándulas endocrinas, sarcomas y linfomas.

La estadificación del cáncer de páncreas se basa en el sistema *tumor-node-metastasis* (TNM) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) que introdujo uno de los mayores cambios en la séptima revisión, donde se definen los tumores T3 como aquellos que se extienden más allá del páncreas pero sin afectar a la arteria mesentérica o al tronco celíaco, mientras que los tumores T4 son los que presentan invasión de estas estructuras vasculares.

A pesar de que esta clasificación TNM es la más utilizada para establecer la extensión tumoral y los criterios de resecabilidad del tumor, los enfermos se dividen, a efectos prácticos, en tres grupos:

- Tumor resecable: tumores limitados al páncreas y aquellos con extensión a los órganos adyacentes (como duodeno, conducto biliar, tejido retroperitoneal, etc.) o a los ganglios linfáticos regionales (pilóricos, pancreatoduodenales, adyacentes a la arteria hepática común, adyacentes al cuerpo pancreático, o a los

ganglios del hilio esplénico), pero sin afectación de los grandes vasos (tronco celíaco, arteria hepática, arteria mesentérica superior, vena porta y/o vena mesentérica superior).

- Tumor localmente avanzado potencialmente resecable: tumores con afectación de la vena porta y de la vena mesentérica superior de carácter no obstructivo.
- Tumor irresecable (tumor localmente avanzando irresecable y enfermedad diseminada): extensión del tumor a los grandes vasos arteriales (tronco celíaco, arteria hepática y arteria mesentérica superior), invasión con carácter obstructivo de la vena mesentérica superior y de la vena porta; enfermedad diseminada (metástasis hepáticas, pulmonares, etc.).

Actualmente, el único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía. Sin embargo, más del 80% de los pacientes no son curables mediante tratamiento quirúrgico cuando se diagnostican. Además, la cirugía del cáncer de páncreas se acompaña de una elevada morbilidad y mortalidad, aunque ésta última ha descendido de manera importante en los últimos años. En estos momentos la mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas con resección es de 15-19 meses, con un 20% de supervivientes a los 5 años en condiciones óptimas.

El cáncer de páncreas localmente avanzado sigue teniendo un pésimo pronóstico a medio plazo. La selección cuidadosa de los pacientes que llegan a laparotomía es un punto crucial. Dicha selección debe hacerse tanto desde el punto de vista clínico como de la estadificación. Las bajas tasas de resecabilidad del carcinoma de páncreas y los malos resultados a largo plazo de la pancreatoduodenectomía han llevado a la investigación de tratamientos como la radioterapia y quimioterapia preoperatorias, exclusivas o combinadas con tratamientos posquirúrgicos, para intentar identificar qué pacientes tienen poca probabilidad de beneficiarse de la cirugía, en cuáles se mejora la resecabilidad y en cuáles aumenta la supervivencia a largo plazo. Todavía no se ha definido el tratamiento neoadyuvante ideal, sin embargo, la única conclusión que podemos sacar de los estudios publicados es que parece que no hay grandes diferencias sea cuál sea el tratamiento que se utilice y que los resultados de la supervivencia siguen siendo desalentadores incluso para los pacientes con resección tras la neoadyuvancia.

En aquellos pacientes con enfermedad diseminada los órganos habitualmente afectados son el hígado, el peritoneo, los pulmones y, con menor frecuencia, los huesos. El tratamiento más indicado es la quimioterapia y se ha basado durante muchos años en el empleo de fármacos en monoterapia, con una tasa de respuesta objetiva baja. El tratamiento con gemcitabina, a pesar de ofrecer unos resultados modestos en cuanto a la tasa de respuestas (5-10%), el control de los síntomas, la tasa de control de la enfermedad (40%), la supervivencia libre de progresión (mediana de 3 meses) y la supervivencia global (mediana de 5,5 meses), continúa siendo el tratamiento estándar como queda reflejado en la mayoría de las guías y protocolos oncológicos. Desde su aprobación en 1997, el progreso en el tratamiento del cáncer de páncreas ha sido muy modesto. Muchos citostáticos y fármacos de diana molecular han sido probados en ensayos fase III aleatorizados, bien solos o en combinación con gemcitabina. De todos ellos, únicamente dos combinaciones con gemcitabina han demostrado superioridad en supervivencia frente a dicho fármaco en monoterapia: el erlotinib y la capecitabina. De hecho, la única combinación aprobada tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA) como por la *European Medicines Agency* (EMEA) para el tratamiento de la enfermedad avanzada es gemcitabina y erlotinib.

Actualmente se están llevado a cabo otros muchos ensayos fase I/II que intentan probar la actividad de nuevos fármacos y esquemas terapéuticos que puedan aportar un beneficio superior al de la gemcitabina. Sin embargo, a pesar de algunos resultados alentadores, debemos ser muy cautelosos a la hora de interpretar los resultados, ya que, en muchas ocasiones, los resultados prometedores de estos ensayos no se han podido trasladar a los ensayos fase III. Del mismo modo, se están ensayando nuevas combinaciones con fármacos ya conocidos, así como de éstos con nuevas moléculas.

La baja incidencia de esta neoplasia y los resultados desalentadores de la mayor parte de los estudios, no debe ser óbice para continuar con la línea investigadora actual e incluso potenciarla, para poder ofrecer a los pacientes que padecen esta enfermedad letal, nuevos esquemas terapéuticos más eficaces. Muchas de estas controversias y perspectivas de futuro relacionadas con las neoplasias pancreáticas y de vías biliares son comentadas en los próximos capítulos:

- Quimioterapia sistémica en el cáncer de vías biliares avanzado.
- Identificación de pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático con resección curativa que puedan beneficiarse de la quimioterapia o la quimiorradioterapia adyuvante.
- Manejo de los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Mauro Javier Oruezábal Moreno

39 Quimioterapia sistémica en el cáncer de vías biliares avanzado

B. García Paredes

DEFINICIONES

- **Carcinomas de vías biliares:** son tumores malignos originados en los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos y en la vesícula biliar. Tradicionalmente se dividían en tumores de la vesícula biliar, de los conductos biliares extrahepáticos y de la ampolla de Vater, mientras que los de los conductos intrahepáticos se incluían dentro de los tumores primarios hepáticos. En la clasificación actual se distinguen tres grupos, considerados entidades independientes dada su diferente epidemiología, etiología y tratamiento: los colangiocarcinomas, el cáncer de vesícula biliar y los tumores de la ampolla de Vater.
- **Colangiocarcinomas:** son tumores malignos originados del epitelio de los conductos biliares. Dependiendo de su localización anatómica se dividen en intrahepáticos (5-15%), perihiliares (60-70%) y extrahepáticos o distales (25%). Los *colangiocarcinomas intrahepáticos* derivan de pequeños conductos biliares (también denominados colangiocarcinomas periféricos) o de grandes conductos intrahepáticos (situados proximalmente a la bifurcación de los conductos hepáticos derecho e izquierdo), y habitualmente se presentan como masas hepáticas. Los *tumores hiliares o tumores de Klatskin* afectan a la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, y se clasifican de acuerdo con el patrón de afectación de los conductos hepáticos en cuatro grupos (clasificación de Bismuth-Corlette). Los *colangiocarcinomas distales o extrahepáticos* son aquellos que afectan la vía biliar distal a la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, es decir, al conducto hepático común y al colédoco (que se forma de su unión con el conducto cístico).
- **Quimioterapia:** en sentido amplio, el término quimioterapia hace referencia al tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos. Comúnmente se emplea para designar el tratamiento del cáncer por medio de fármacos, denominados citostáticos o citotóxicos, que interfieren con determinadas funciones celulares. Se clasifican en varios grupos según su mecanismo de acción o su estructura química (antimetabolitos, alquilantes, antibióticos antitumorales, platinos, etc.).

INTRODUCCIÓN

Entre un 50% y un 90% de los pacientes con colangiocarcinoma son diagnosticados en estadios avanzados, cuando la enfermedad es irresecable. En estos casos no tiene indicación la cirugía de reducción de masa tumoral, ya que no aporta beneficios en la supervivencia. Por tanto, para la mayoría de los pacientes con colangiocarcinomas la quimioterapia sistémica paliativa será el tratamiento de elección. Dado el mal pronóstico de estos pacientes, habitualmente cuantificado en meses, y el rápido deterioro que se produce durante el curso natural de la enfermedad, los objetivos del tratamiento en esta fase deben ser el alivio de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida. Sin embargo, hasta la fecha no se ha establecido un régimen de tratamiento estándar. Los agentes más activos son: el 5-fluorouracilo (5-FU), la gemcitabina, el cisplatino, el oxaliplatino y el docetaxel. Además, gracias al avance en los conocimientos de la biología molecular de estos tumores, se están llevando a cabo estudios con fármacos de diana molecular.

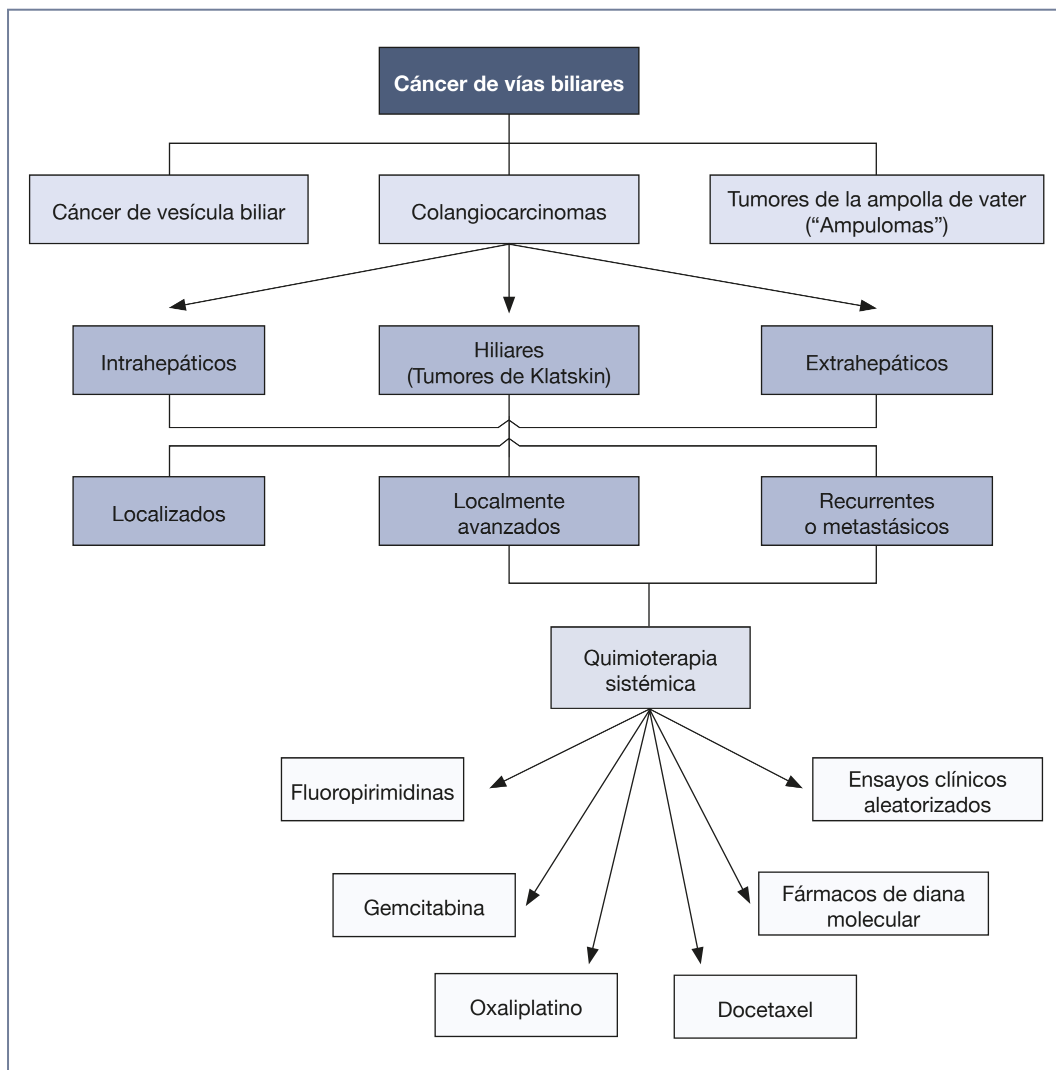


Figura 39-1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de los tumores de vías biliares.

Descripción del algoritmo

Los carcinomas de las vías biliares son tumores malignos infrecuentes, pero no excepcionales, cuyo pronóstico ha sido tradicionalmente ominoso a corto plazo. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con colangiocarcinoma oscila entre el 10 y el 40%. La cirugía proporciona la única posibilidad de curación. Sin embargo, entre el 50 y el 90% de los pacientes con colangiocarcinomas son diagnosticados en estadios avanzados, cuando el tumor es irresecable. Esto es debido a dos motivos: su carácter clínicamente silencioso hasta las fases avanzadas de la invasión tumoral, y su extensa invasión local en áreas de difícil abordaje quirúrgico, como el hilio hepático y la zona pancreaticoduodenal. Por tanto, para la mayoría de los pacientes con colangiocarcinoma la quimioterapia sistémica paliativa será el tratamiento de elección. Sin embargo, hasta la fecha no se ha establecido un régimen de tratamiento estándar. Esto de debe a que la mayoría de los estudios son retrospectivos o fase II no aleatorizados, con escaso número de pacientes, e incluyen una miscelánea, tanto de estadios de enfermedad (tumores localmente avanzados irresecables y metastáticos), como de tumores (colangiocarcinomas, tumores de vesícula

biliar, ampulomas e incluso neoplasias pancreáticas y hepáticas), que, a pesar de tener una localización anatómica próxima, poseen una historia natural y una respuesta a la quimioterapia variable. Algunos estudios han sugerido una peor supervivencia para aquellos pacientes con carcinomas de vesícula y con colangiocarcinomas intrahepáticos, en comparación con los colangiocarcinomas extrahepáticos. Los tumores de la vía biliar extrahepática y los tumores ampulares generalmente se diagnostican en etapas más iniciales, puesto que la ictericia secundaria a la obstrucción de la vía biliar por el tumor suele ser un síntoma precoz. Por el contrario, los colangiocarcinomas intrahepáticos se diagnostican en fases avanzadas del desarrollo tumoral, dada la ausencia de síntomas.

Esta heterogeneidad, tanto en localizaciones tumorales como en estadios, también tiene importantes implicaciones a la hora de analizar los resultados de los estudios con distintos esquemas terapéuticos. Por ejemplo, en un ensayo fase II con capecitabina y gemcitabina, la mediana de supervivencia para los pacientes con cáncer de vesícula fue de 6,6 meses, mientras que para aquellos con colangiocarcinoma fue de 19 meses. En otro estudio con capecitabina y oxaliplatino, la tasa de respuestas fue del 0% para los tumores intrahepáticos y del 27% para el resto de localizaciones. Una serie coreana con 213 pacientes con tumores avanzados de la vía biliar que recibieron tratamiento con quimioterapia de primera línea, evaluó la importancia pronóstica de éstos y otros factores. En el análisis multifactorial, los predictores significativos de supervivencia fueron: la existencia de enfermedad metastásica (y, dentro de esta, la presencia de metástasis hepáticas), el colangiocarcinoma intrahepático, el estado general del paciente y los niveles elevados de fosfatasa alcalina. Utilizando estas variables los autores desarrollaron un índice pronóstico que estratificaba a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo, con distinta mediana de supervivencia global (11,5, 7,3 y 3,6 meses, respectivamente) y supervivencia a un año (48%, 26% y 4%, respectivamente).

Hace 14 años un grupo sueco demostró el beneficio de la quimioterapia respecto al mejor tratamiento de soporte en un ensayo que aleatorizó a 90 pacientes con cáncer de páncreas o de vía biliar avanzados a recibir tratamiento de soporte junto con quimioterapia con 5-FU, ácido folínico y etopósido (o el mismo esquema sin etopósido en los pacientes ancianos con mal estado general) frente a tratamiento de soporte. El objetivo del estudio fue detectar cualquier mejoría en la cantidad y en la calidad de vida. Se objetivó un incremento en la calidad de vida durante al menos cuatro meses significativamente mayor en el grupo de la quimioterapia frente al de tratamiento de soporte (36% frente a 10%; $p < 0,01$), así como en la mediana de supervivencia (6,5 frente a 2,5 meses; $p < 0,01$). Sin embargo, el subgrupo de pacientes con tumores de la vía biliar fue demasiado pequeño (37 pacientes) para encontrar un beneficio significativo en la supervivencia (6,5 frente a 2,5 meses; $p < 0,1$), aunque no en la calidad de vida (33% frente a 5%; $p < 0,01$). En cuanto a la toxicidad del tratamiento, fue significativamente más alta en la rama de la quimioterapia con los tres fármacos (en la que no llevó etopósido fue baja), con toxicidades grado 3-4 en el 41% de los pacientes (superior en los mayores de 60 años). No se registró ninguna muerte tóxica.

Desde 1985 se han publicado más de 120 ensayos, incluyendo cerca de 3.000 pacientes, de quimioterapia en cáncer de la vía biliar avanzado. En 2007 se publicó una revisión sistemática de 104 estudios llevados a cabo entre 1999 y 2006 (la mayoría fase II no aleatorizados, excepto tres de ellos, con un solo ensayo fase III), con 1.368 pacientes, que incluía distintos esquemas de tratamiento para el cáncer de las vías biliares avanzado. Concluyó que los regímenes que contenían gemcitabina y cisplatino ofrecían los mejores resultados en cuanto a la tasa de respuesta y al control de la enfermedad, comparado con esquemas sin gemcitabina o cisplatino, tanto en pacientes con colangiocarcinomas como en aquellos con tumores de la vesícula biliar. Sin embargo, estos resultados no se traducían en un beneficio en términos de tiempo a la progresión y de supervivencia global.

No obstante, a pesar del esfuerzo llevado a cabo por algunos autores, no es posible comparar los distintos estudios entre sí debido a los sesgos de selección (Fig 39-1).

Regímenes basados en fluoropirimidinas

Las tasas de respuesta con *5-fluorouracilo* (5-FU) en bolo, bien en monoterapia o en combinación con otros fármacos (metotrexate, mitomicina, doxorubicina) oscilan entre el 0 y el 34%, con una mediana de supervivencia corta, habitualmente menor de 6 meses (Tabla 39-1).

Con los esquemas con 5-FU en infusión o asociado a inmunomoduladores como la leucovorina (LV) las tasas de respuesta son en general más altas (32%), pero sin un claro impacto en la supervivencia (6 meses).

Tabla 39-1. Estudios con distintos esquemas de quimioterapia

Estudio	N	Esquema terapéutico	Tasa de respuesta (%)	Tiempo a progresión (meses)	SG (meses)
Choi et al. (2000)	28	5-FU bolo (375 mg/m²/día) + leucovorina (25 mg/m²/día) días 1-5 (cada 3 o 4 semanas)	32%	-	6 meses
Ducreux et al. (1998)	25	5-FU i.c. (1g/m²/día) días 1-5 + cisplatino 100 mg/m² día 2	24%	-	-
Ellis et al. (1995)	32	5-FU i.c. (200 mg/m²/día) continuo + epirubicina (50 mg/m²) día 1 + cisplatino (60 mg/m²) día 1 (ciclos de 21 días) (Régimen ECF)	40%	-	-
Patt et al. (1996)	35	5-FU i.c. (750 mg/m²/día) días 1-5 + interferón α2b s.c. (5 MU/m² días 1,3,5) (ciclos de 14 días)	34%	9,5 meses	-
Patt et al. (2001)	41	cisplatino (80 mg/m²) + doxorubicina (40 mg/m²) + 5-FU i.c. (500 mg/m²/día) días 1-3 + interferón α2b s.c. (5 MU/m² día 1-4) (Régimen PIAF)	21% 35% vesícula biliar 10% colangio-carcinoma	-	18 meses carcinoma de vesícula biliar. 14 meses colangio-carcinoma
Hong et al. (2007)	32	cisplatino (60 mg/m²) días 1 + capecitabina (1.250 mg/m²/12 h) días 1 a 14 (ciclos de 21 días)	40,6%	3,5 meses	12,4 meses
Kim et al. (2003)	42	cisplatino (60 mg/m²) días 1 + capecitabina (1.250 mg/m²/12 h) días 1 a 14 (ciclos de 21 días)	21,4%	3,7 meses	9,1 meses
Park et al. (2006)	43	cisplatino (60 mg/m²) días 1 + epirubicina (50 mg/m²) día 1 + capecitabina (1.000 mg/m²/12 h) días 1 a 14 (ciclos de 21 días)	40%	-	8 meses
Knox et al. (2005)	45	gemcitabina (1.000 mg/m²) días 1 y 8 + capecitabina (650 mg/m²/12 h) días 1 a 14 (ciclos de 21 días)	31% (42% EE)	7 meses	14 meses
Cho et al. (2005)	44	gemcitabina (1.000 mg/m²) días 1 y 8 + capecitabina (650 mg/m²/12 h) días 1 a 14 (ciclos de 21 días)	32% (34% EE)	6 meses	14 meses
Riechelmann et al. (2007)	75	gemcitabina (1.000 mg/m²) días 1 y 8 + capecitabina (650 mg/m²/12 h) días 1 a 14 (ciclos de 21 días)	29%	6,2 meses	12,7 meses
André et al. (2004)	56	gemcitabina (1000 mg/m²) día 1 + oxaliplatino (100 mg/m²) día 2 (ciclos de 14 días)	36% (A) 22% (B)	5,7 meses (A) 3,9 meses (B)	15,4 meses (A) 7,6 meses (B)
Nehls et al. (2008)	65	capecitabina (1.000 mg/m²/12 h) días 1 a 14 + oxaliplatino (130 mg/m²) día 1 (ciclos de 21 días)	27% Grupo 1 0% Grupo 2	-	16,8 meses Grupo 1 5,2 meses Grupo 2

ECF: epirubicina, cisplatino y 5-FU; EE: estabilizaciones; i.c.: infusión continua; PIAF (*platinol or cisplatin, interferon, adriamycin and 5-fluorouracil*): cisplatino + interferón + doxorubicina + 5-FU; s.c.: subcutánea; SG: supervivencia global; N: tamaño muestral.

La combinación con *cisplatino* ha obtenido tasas de respuesta entre 10-40%, con medianas de supervivencia global levemente mayores que las obtenidas con 5-FU en monoterapia. La adición de epirubicina a este régimen (esquema epirubicina, cisplatino y fluorouracilo [ECF]) también ha demostrado eficacia en el tratamiento de los tumores de la vía biliar avanzados, obteniendo una tasa de respuesta del 40% en un estudio fase II, y algo menor (19%) en el fase III posterior que comparó este esquema con etopósido, 5-FU/LV, y que se comentará posteriormente.

La administración de 5-FU en infusión continua junto con *interferón a2b* reportó una tasa de respuesta del 34%, con una mediana de tiempo a la progresión de 9,5 meses. La adición de otros fármacos a este esquema (régimen *platinol or cisplatin, interferon, adriamycin or doxorubicin y 5-fluorouracil* [PIAF]: cisplatino + interferón + doxorubicina + 5-FU) ha aportado un incremento en la toxicidad, sin impacto en los resultados.

Sin embargo, las combinaciones de 5-FU con otros citostáticos como *taxanos*, *etopósido*, *estreptozocina* e *irinotecan* no han demostrado superioridad frente al 5-FU en monoterapia.

Además de con 5-FU, también se han llevado a cabo estudios con otras fluoropirimidinas como capecitabina, *uracilo-tegafur* (UFT) y S-1.

Por razones desconocidas, la *capecitabina* en monoterapia parece mostrar menos actividad en los colangiocarcinomas que en los tumores de vesícula biliar. Dos ensayos fase II han estudiado su combinación con el cisplatino, encontrando mejores resultados en los tumores de la vesícula biliar, tanto en la tasa de respuesta (40% frente a 21%) como en la mediana de supervivencia (12,4 frente a 9,1 meses) respecto a los colangiocarcinomas. En un estudio fase II con esquema ECF en el que se sustituyó el 5-FU por la capecitabina, aunque la tasa de respuesta fue del 40%, la mediana de supervivencia no superó los 8 meses, con una toxicidad importante (26% de neutropenia grado 3-4 y 19% de mucositis grado 3-4).

Varios estudios fase II con *UFT* y *S-1*, la mayoría de los cuales han sido llevados a cabo en Japón, han encontrado resultados similares a los comunicados con 5-FU y capecitabina.

Regímenes basados en gemcitabina

Globalmente, la tasa de respuestas con *gemcitabina* en monoterapia en el tratamiento de los tumores de la vía biliar metastáticos, oscila entre el 8% y el 36%, con una mediana de supervivencia de 6,3 a 16 meses (Tabla 39-1).

En cuanto a los regímenes de combinación con otros fármacos, a pesar de que no se han llevado a cabo ensayos aleatorizados, la combinación con *5-FU y leucovorina* no ha demostrado tener más actividad que la gemcitabina en monoterapia. Sin embargo, la combinación con *capecitabina* ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los tumores de vías biliares avanzados. Dos estudios fase II con un esquema similar, que incluyeron 44 y 45 pacientes respectivamente, comunicaron una tasa de respuesta de 31% y 32%, con una mediana de supervivencia de 14 meses. Un tercer estudio que incluyó 75 pacientes demostró una eficacia similar, con una tasa de respuesta del 29% y una mediana de supervivencia de 12,7 meses. El beneficio de este esquema es comparable al obtenido con las combinaciones de gemcitabina con cisplatino y oxaliplatino.

Recientemente se ha publicado un ensayo fase III aleatorizado que ha demostrado superioridad de la combinación con *cisplatino* frente a gemcitabina sola, que se comentará posteriormente.

La actividad del *irinotecan*, tanto en monoterapia como en combinación con gemcitabina, es limitada y con una tasa de neutropenia significativa, en dos estudios fase II.

Regímenes basados en oxaliplatino

La combinación de *oxaliplatino* y *gemcitabina* (esquema GEMOX), ha demostrado ser activo y bien tolerado en varios estudios fase II. Un estudio del grupo GERCOR incluyó 56 pacientes a los que clasificó en dos grupos (A y B) según su estado general (A: PS = 0-2; B: PS > 2), los niveles de bilirrubina (A: < 2,5 veces el límite superior de la normalidad; B > 2,5 veces) y en qué línea de tratamiento recibieron el esquema GEMOX (A: primera línea; B: segunda o posteriores líneas). Tanto la tasa de respuesta como la supervivencia global fue superior en los pacientes incluidos en el grupo A, con buena tolerancia, incluso en los pacientes del grupo B (Tabla 39-1).

La combinación con *capecitabina* ha sido estudiada en un ensayo fase II en el que incluyeron 65 pacientes que fueron estratificados según la localización del tumor en dos grupos: colangiocarcinomas extrahepáticos y tumores de vesícula biliar (grupo 1) frente a colangiocarcinomas intrahepáticos (grupo 2). Tanto la tasa de respuesta como la supervivencia global fueron superiores en el primer grupo, con resultados malos para el segundo.

Ambos esquemas de tratamiento son bien tolerados, siendo los principales eventos adversos la toxicidad hematológica y la neuropatía periférica.

Docetaxel

Un estudio con 25 pacientes demostró la actividad del *docetaxel* en monoterapia (100 mg/m^2) en tumores de la vía biliar irresecables o metastásicos, con una tasa de respuestas del 20% (2 respuesta completa y 3 respuesta parcial) y una supervivencia global de 8 meses, aunque a costa de una toxicidad elevada (tasa de neutropenia grado 3-4 del 56%). Sin embargo, un informe preliminar no ha demostrado actividad de la combinación de docetaxel con gemcitabina.

Fármacos de diana molecular

Al igual que ha sucedido con otros tumores, se han llevado a cabo estudios sobre la biología de los tumores de la vía biliar. El proceso de la carcinogénesis de estos tumores incluye la transformación de las células normales del epitelio biliar, pasando por alteraciones displásicas, a células neoplásicas. Se han descrito varias anomalías tanto en genes supresores de tumores (p16, p27, p53) como en oncogenes (ERK, Ras, c-neu). Así mismo, se han identificado mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: *epidermal growth factor receptor*) en un subgrupo de tumores de la vía biliar (13,6-15%).

Basándose en estos hallazgos se han llevado a cabo dos estudios fase II: uno con erlotinib, un inhibidor del EGFR, y otro con lapatinib, un inhibidor del HER-2/*neu*, que han demostrado poca o nula actividad (8% y 0% de respuestas, respectivamente) en adenocarcinomas de las vías biliares avanzados. Sin embargo, un pequeño estudio con 9 pacientes con tumores resistentes a gemcitabina y oxaliplatino (GEMOX), ha sugerido la posibilidad de que el tratamiento con cetuximab pudiera revertir dicha resistencia.

También se han detectado niveles elevados del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*) en los carcinomas de las vías biliares, en correlación con los estadios avanzados de la enfermedad, así como con un peor pronóstico. Un estudio multicéntrico fase II ha testado la combinación de bevacizumab (un anticuerpo contra el VEGF), en combinación con oxaliplatino y gemcitabina. En los primeros 24 pacientes analizados, se han observado 7 respuestas parciales y 6 estabilizaciones. Por el contrario, un estudio fase II en 31 pacientes con sorafenib (un inhibidor multicinasa), no obtuvo resultados prometedores.

Por último, se han publicado recientemente los resultados de un estudio fase II que ha incluido 53 pacientes con tumores de la vía biliar avanzados, a los que se ha administrado erlotinib diario y bevacizumab quincenal, obteniéndose una tasa de respuesta del 12%, con 51% de estabilizaciones, y una mediana de supervivencia de 9,9 meses, con excelente tolerancia (sólo cuatro pacientes tuvieron toxicidad grado 4).

Estudios aleatorizados

Hasta la fecha, se han llevado a cabo cuatro ensayos clínicos aleatorizados, dos estudios fase II y dos fase III.

- El primero de los estudios fase II comparó la tolerancia y la eficacia de mitomicina C más gemcitabina frente a mitomicina C más capecitabina, en 51 pacientes con tumores avanzados de la vía biliar. La rama con capecitabina fue superior en la tasa de respuesta (31% frente a 20%), el tiempo a la progresión (5,3 meses frente a 4,2 meses) y la supervivencia global (9,3 meses frente a 6,7 meses) frente a la rama con gemcitabina.
- El segundo estudio fase II llevado a cabo por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) comparó altas dosis de 5-FU frente a cisplatino, 5-FU y leucovorina en 58 pacientes con tumores localmente avanzados o metastáticos de la vía biliar. El tratamiento combinado obtuvo una mayor tasa de respuestas (19% frente a 7%) frente a la rama de 5-FU a altas dosis, así como una tendencia no significativa a una mayor supervivencia (8 frente a 5 meses). Sin embargo, la tasa de estabilizaciones fue similar en ambas ramas de tratamiento, y la toxicidad fue significativamente mayor en la rama con cisplatino (neutropenia grado 3-4 y toxicidad gastrointestinal).
- El tercer estudio, un ensayo fase III que comparó el esquema ECF frente a etopósido, 5-FU y leucovorina (FELV) no tuvo suficiente potencia para encontrar diferencias en la supervivencia global entre las dos ramas de tratamiento, debido al escaso reclutamiento de pacientes (54 de los 119 planeados). La mediana de supervivencia global fue de 9,02 meses para el esquema ECF y de 12,03 meses para el FELV ($p = 0,2059$). La tasa de respuestas objetivas fue, así mismo, similar en ambas ramas de tratamiento: ECF, 19,2% frente a FELV, 15%. La toxicidad no hematológica fue igual para los dos esquemas, sin embargo, la incidencia de neutropenia grado 3-4 fue superior en la rama de FELV (53,8% frente a 29,5%; $p = 0,02$).

- El último de los estudios aleatorizados, un ensayo fase III publicado en marzo de 2010, ha aportado algo de luz sobre cual podría ser el tratamiento estándar en primera línea del cáncer de la vía biliar avanzado. Basándose en la observación de la existencia de un efecto sinérgico de la combinación de cisplatino y gemcitabina en varios estudios *in vivo* e *in vitro*, se llevó a cabo un estudio fase II (ABC-01) que demostró el beneficio de la combinación de cisplatino y gemcitabina sobre la gemcitabina sola en la tasa de respuesta (27,8% frente a 22,6%), el tiempo a la progresión (8 frente a 4 meses) y la supervivencia libre de progresión (57,1% frente a 45,5%). El estudio multicéntrico fase III aleatorizado ABC-02 fue llevado a cabo como una prolongación del estudio fase II ABC-01. Incluyó 410 pacientes procedentes de 37 centros del Reino Unido, con diferentes tipos de tumores biliares localmente avanzados (25%) o metastásicos: colangiocarcinomas intrahepáticos y extrahepáticos (n = 242), tumores de vesícula biliar (n = 148) y de la ampolla de Vater (n = 20). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir cisplatino (25 mg/m^2) seguido de gemcitabina (1.000 mg/m^2) los días 1 y 8 de cada 21 días, frente a gemcitabina (1.000 mg/m^2) los días 1, 8 y 15 de cada 28. Inicialmente la duración planeada del tratamiento fue de 12 semanas. En caso de que los pacientes no presentasen progresión de la enfermedad de acuerdo con los criterios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), el tratamiento se prolongaba hasta 24 semanas, finalizando en ese momento o bien previamente en caso de progresión, de toxicidad inaceptable o por decisión del paciente o del oncólogo. De un total de 410 pacientes, 204 recibieron cisplatino y gemcitabina y 206 gemcitabina en monoterapia, estando bien equilibrados los grupos por factores pronósticos. Tras una mediana de seguimiento de 8,2 meses, la mediana de supervivencia fue de 11,7 meses (9,5-14,3 meses) en el grupo de poliquimioterapia y de 8,1 meses (7,1-8,7) ($p < 0,0001$) en el grupo de gemcitabina. Del mismo modo, la supervivencia libre de progresión fue superior en el grupo de cisplatino y gemcitabina (8 meses: 6,6-8,6 meses) frente al de gemcitabina (5 meses: 4-5,9 meses). La duración del tratamiento fue mayor en el grupo de terapia combinada: 21 frente a 14 semanas, respectivamente ($p = 0,03$), reflejo de la menor tasa de progresión de la enfermedad en dicho grupo (26 frente a 49 pacientes, respectivamente), al igual que la proporción de pacientes que continuaron con el tratamiento tras las primeras 12 semanas (63% frente a 52%; $p = 0,02$). En cuanto a la tasa de control de la enfermedad (respuestas completas, parciales y estabilizaciones), fue del 81,4% en los pacientes con cisplatino y gemcitabina frente al 71,8% en los que recibieron gemcitabina ($p = 0,049$). No se detectaron diferencias en la tasa de respuestas al estratificar por localización tumoral. Del mismo modo, los efectos secundarios fueron similares en ambas ramas de tratamiento, a excepción de mayores tasas de neutropenia grado 3-4 en la rama de tratamiento combinado (25% frente a 17%) y de mayor deterioro de la función hepática en la rama con gemcitabina en monoterapia (27% frente a 17%), existiendo una muerte tóxica secundaria a fallo renal en la rama con cisplatino. Los autores concluyeron que la rama de tratamiento combinado debería ser considerada el tratamiento estándar en primera línea del cáncer de la vía biliar avanzado.

Una posible limitación del estudio es la heterogeneidad de los tumores incluidos, ya que, como ya se ha comentado, la localización tumoral es un factor pronóstico importante. Sin embargo, los análisis por subgrupos han confirmado los mismos resultados para todas las localizaciones tumorales, lo que supone un importante progreso en el manejo de los pacientes con colangiocarcinoma.

Por otra parte, el esquema de cisplatino-gemcitabina no ha sido directamente comparado en ensayos fase III con otros esquemas de tratamiento como combinaciones con capecitabina, oxaliplatino e irinotecan.

Aplicaciones prácticas

El tratamiento con quimioterapia paliativa en los tumores de la vía biliar avanzados ha demostrado tener un beneficio, aunque modesto, tanto en la calidad de vida como en la supervivencia global.

Los pacientes con buen estado general se benefician de esquemas de combinación basados en gemcitabina, platino (cisplatino u oxaliplatino) y 5-FU/ácido folínico (o capecitabina). Con estos regímenes se alcanzan tasas de respuesta de 20-30% con medianas de supervivencia de 8-12 meses. Por el contrario, en aquellos pacientes con deterioro importante del estado general (grado 2-3 de la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]), daño hepático o complicaciones infecciosas secundarias a la ictericia obstructiva no resuelta (mediante derivación de la vía biliar), el beneficio de la quimioterapia es pequeño, siendo necesario seleccionar adecuadamente a los pacientes que van a recibir tratamiento citotóxico.

Puntos clave

- La heterogeneidad de los carcinomas de la vía biliar avanzados, tanto en su curso clínico como en su localización, condiciona los resultados obtenidos con el tratamiento quimioterápico. Por ello, es fundamental tener en cuenta estos hechos a la hora de planificar ensayos clínicos, así como de evaluar los resultados de los mismos, debiendo incluir mayor número de pacientes y realizar una adecuada estratificación según factores pronósticos.
- Hasta la fecha no existe ningún esquema de quimioterapia que pueda ser considerado estándar en el tratamiento de primera línea de los colangiocarcinomas, dado que existe un número muy limitado de estudios fase III aleatorizados (la mayoría de los datos proceden de estudios fase II y de series retrospectivas), con un número reducido de pacientes e incluyen un grupo muy heterogéneo de tumores.
- Los buenos resultados del estudio ABC-02 implican que la combinación de cisplatino y gemcitabina podría ser considerada como el estándar de tratamiento médico de primera línea en el cáncer de las vías biliares avanzado, a falta de estudios aleatorizados que comparen este esquema con otros regímenes de tratamiento.

Lecturas recomendadas

- Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: A GERCOR study. Ann Oncol 2004;15:1339-43.
- Choi, CW, Choi, IK, Seo, JH et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. Am J Clin Oncol 2000;23:425-8.
- Cho JY, Paik YH, Chang YS et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. Cancer 2005;104:2753-8.
- Clark JW, Meyerhardt JA, Sahani DV et al. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with bevacizumab (GEMOX-B) in patients with unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancers. J Clin Oncol 2007;25(suppl 18S):Abstract 4625.
- Ducreux M, Rougier P, Fandi A et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. Ann Oncol 1998;9:653-6.
- Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Br J Cancer 2007;96:896-902.
- Ellis PA, Norman A, Hill A et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. Eur J Cancer 1995;31A:1594-8.
- Hong YS, Lee J, Lee SC et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2007;60:321-8.
- Kim TW, Chang HM, Kang HJ et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. Ann Oncol 2003;14:1115-20.
- Knox JJ, Hedley D, Oza A et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:2332-8.
- Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. J Clin Oncol 2010 Jul 20;28(21):3491-7.
- Nehls O, Oettle H, Hartmann JT et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. Br J Cancer 2008;98:309-15.
- Park I, Lee JL, Ryu MH et al. Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. Cancer 2009;115:4148-55.
- Park SH, Park YH, Lee JN et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. Cancer 2006;106:361-5.
- Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. Clin Cancer Res 2001;7:3375-80.
- Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A et al. Phase II trial of intravenous flourouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. J Clin Oncol 1996;14:2311-5.
- Paule B, Herelle MO, Rage E et al. Cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with refractory advanced intrahepatic cholangiocarcinomas. Oncology 2007;72:105-10.
- Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, Pond GR, Knox JJ. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. Cancer 2007;110:1307-12.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010;362:1273-81.
- Valle JW, Wasan H, Johnson P et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised Phase II study – the UK ABC-01 Study. Br J Cancer 2009;101:621-7.

40 Identificación de pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático con resección curativa que puedan beneficiarse de la quimioterapia o la quimiorradioterapia adyuvante

A. Ruiz Casado, V. M. Castellano Megías y F. Pereira Pérez

Definiciones

- **Tratamiento adyuvante:** es el tratamiento administrado tras la cirugía en ausencia de evidencia de enfermedad residual, con intención de mejorar el pronóstico.
- **Afectación microscópica de márgenes:** definido como R1. Presencia de células tumorales a menos de 1 mm del borde quirúrgico de resección.
- **Técnica de corte axial:** técnica de evaluación exhaustiva del espécimen de anatomía patológica, que resultaría en un mayor porcentaje de afectación de los márgenes.

Introducción

El tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas viene marcado por el mal pronóstico de la enfermedad, incluso en los estadios precoces, lo que determina que todo paciente operado sea candidato a tratamiento complementario. Debe revisarse el papel pronóstico de la afectación de los márgenes, que podría identificarse mejor con protocolos patológicos estandarizados. El tratamiento adyuvante con quimioterapia (gemcitabina o 5-fluorouracilo [5-FU]) ha demostrado de forma consistente aumentar la supervivencia tras la cirugía. Sin embargo, el tratamiento con quimiorradioterapia (QRT) ha generado resultados controvertidos y su papel, si lo tiene, aún no está bien establecido. El estadio clínico preciso, la selección apropiada de los pacientes para cirugía, la disección quirúrgica meticulosa y el examen patológico exhaustivo permiten la valoración adecuada y probablemente modulen el riesgo de recidiva. Los futuros ensayos deben garantizar la centralización de la interpretación de las imágenes, la estandarización de la anatomía patológica y en el caso de los tratamientos de radioterapia, el correspondiente control de calidad. Es imprescindible incorporar nuevos tratamientos y nuevos marcadores predictivos para mejorar los resultados.

Descripción del algoritmo

El adenocarcinoma de páncreas es uno de los tumores más agresivos, con un gran potencial para la diseminación precoz y una relativa baja sensibilidad a la radioterapia y a la quimioterapia. Aunque su incidencia no es alta (8-10 casos por 100.000 habitantes/año), constituye la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer al estar el coeficiente muerte/incidencia próximo al 0,98. Actualmente la mortalidad postoperatoria ha disminuido, como lo han hecho el número de transfusiones requeridas y la hospitalización tras la cirugía. De hecho, está demostrado que cada vez se operan más pacientes, pero también que cada vez es más frecuente el uso de tratamientos adyuvantes a la cirugía.

Principios generales del tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante consiste en la administración de quimioterapia o radioterapia en pacientes que tienen un elevado riesgo de recidiva tumoral tras la resección de forma potencialmente definitiva del tumor primario. Los criterios para indicar la adyuvancia difieren según los diferentes tumores pero, en general, hay que considerar la extensión local del

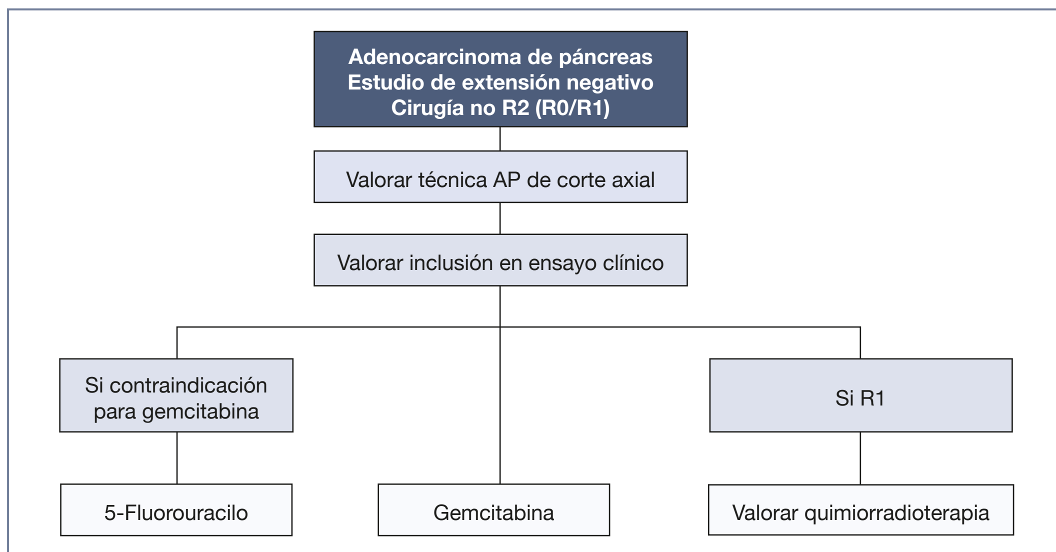


Figura 40-1. Algoritmo de decisión del tratamiento adyuvante tras la cirugía del cáncer de páncreas.

R0: resección completa microscópica; R1: resección completa macroscópica, afectación microscópica de bordes; R2: resección incompleta macroscópica; AP: anatomía patológica.

tumor primario, la presencia de ganglios linfáticos positivos y ciertas características biológicas o moleculares de las células. En el cáncer de páncreas, veremos más adelante que incluso los estadios I tienen un elevado riesgo de recidiva, por lo que todos los estadios son candidatos a adyuvancia. La importancia del tratamiento adyuvante deriva del hecho de que algunos cánceres –de hecho, la mayoría– no son curables una vez que recaen. En otros tumores, la ventaja teórica de tratar pacientes con poca carga tumoral es inquietante, ya que algunos pacientes se curan sólo con el tratamiento quirúrgico. No es éste el caso del cáncer de páncreas, en que la tasa de recidivas es tan alta y la de curaciones tan baja, que la decisión de administrar tratamiento a todos, es poco complicada. Los principios del tratamiento adyuvante son:

- Debe existir una quimioterapia efectiva.
- Todo tumor conocido debe haber sido extirpado quirúrgicamente.
- La quimioterapia debe iniciarse lo antes posible tras la cirugía.
- La quimioterapia debe administrarse a las máximas dosis toleradas.
- La quimioterapia debe administrarse durante un período de tiempo limitado.
- Siempre que sea posible la quimioterapia debe ser intermitente para minimizar la inmunosupresión.

El uso de la quimioterapia cuando la carga tumoral es mínima evita los problemas que ocurren con el aumento de volumen, al disminuir la fracción de crecimiento: disminuye el aporte vascular y aparecen la hipoxia, la heterogeneidad tumoral y la posibilidad de desarrollar resistencia a los fármacos. Hay bastante evidencia biológica con respecto al hecho de que los tumores son más sensibles durante los estadios más precoces. Esta mayor sensibilidad se atribuye a la alta fracción de crecimiento y ciclos celulares más cortos, de manera, que una misma dosis de fármaco ejerce un mayor efecto de lo que conseguiría en un tumor más grande aunque permaneciera quiescente.

La selección de la quimioterapia que se utiliza en el escenario de la adyuvancia se basa en la tasa de respuestas observadas para pacientes con el mismo tumor en estadios avanzados. La selección de pacientes se basa en la tasa de recidiva esperada, en función de los factores pronósticos. La evidencia de eficacia se consigue comparando con un grupo control que no recibe tratamiento tras la cirugía y no se permite para demostrar esta eficacia la comparación con grupos históricos. Los objetivos de los ensayos clínicos en adyuvancia deben ser la supervivencia libre de recidiva o la supervivencia global, ya que obviamente no se pueden utilizar las tasas de respuesta al no existir tumor evaluable. No hay forma de determinar si el tratamiento adyuvante es beneficioso para un paciente de manera individual y si la toxicidad o los gastos en que se ha incurrido han merecido la pena (Fig. 40-1).

Selección de pacientes

Cirugía del cáncer de páncreas y complicaciones

La cirugía pancreática sigue siendo una operación técnicamente compleja que requiere experiencia y buen juicio clínico. Y no debemos olvidar que tras la cirugía, la recidiva es más la regla que la excepción. Los centros que realicen pancreatectomías no deberían tener más del 5% de mortalidad ni una tasa de complicaciones mayores de más del 40%. Sin embargo, recientemente la crítica desde los sectores que controlan la economía de la salud está yendo más allá y se ha propuesto como objetivo a evaluar para estas cirugías complejas la supervivencia a 5-10 años, cuando en los mejores centros del mundo esa supervivencia está sólo en torno a 10-20% a 5 los años. Si hubiera que seleccionar a los mejores candidatos antes de la cirugía, tendríamos problemas, ya que la mayor parte de factores pronósticos se conocen con el espécimen resecado. Pero algunos autores se han atrevido a sugerir que los tumores de más de 3 cm, con clínica de más de 40 días, grado patológico 3-4 y antígeno carbohidrato 19.9 (Ca 19.9 [*carbohydrate antigen 19.9*]) de más de 200 U/ml, tienen suficiente mal pronóstico como para no ofrecerles cirugía. Evidentemente esto es una propuesta teórica, difícil –si no imposible– de mantener en la práctica clínica.

En el ensayo ACOSOG Z5031, se ha estudiado la falta de información en los protocolos quirúrgicos acerca de la técnica utilizada para la disección de la arteria mesentérica superior y de su marcado, de la relación del tumor primario con la vena mesentérica superior y de la ausencia de enfermedad macroscópica, encontrando para todos ellos deficiencias notables en la documentación. Hay que recordar que una técnica quirúrgica subóptima podría contribuir a aumentar las recidivas. La estancia hospitalaria tras la pancreatectomía se sitúa en torno a 12-23 días, dependiendo de la gravedad de la operación y de las complicaciones. Las complicaciones precoces de la cirugía del cáncer de páncreas, cuya frecuencia está en torno al 23%, son causa de prolongación de la hospitalización y están asociadas a mortalidad. Las infecciones ocurren en un 17%, la dehiscencia en un 12% y la fístula, que es una de las complicaciones más discutida (más frecuente en la pancreatectomía distal, dónde se considera un problema sin resolver), ocurre en un 9% de los casos y triplica la estancia hospitalaria postoperatoria (lo que tiene una repercusión obvia en la posibilidad de administrar adyuvancia).

Factores pronósticos del cáncer de páncreas resecado

Parece que hay algunos factores que no influyen en el pronóstico como son la edad, el sexo y la localización del tumor. Y hay otros con probable impacto, pero no definitivo, que son la raza, el estatus socioeconómico, los niveles de Ca19.9, la proteína C reactiva y la trombocitosis.

El sistema más reconocido para valorar el pronóstico del cáncer de páncreas es la clasificación TNM. Actualmente y desde enero del año 2010, está vigente la séptima edición, que no tiene cambios desde la anterior para esta patología. Clasifica los tumores en función del tamaño, de la invasión vascular, de la afectación ganglionar y de la presencia de metástasis. La clasificación TNM tiene valor para las decisiones terapéuticas, ya que los T4 (afectación del eje celíaco o de la arteria mesentérica superior) serían tumores irresecables y tiene también valor pronóstico (como se puede ver en la tabla 40-1). El grado tumoral ha sido reivindicado por algunos autores como un factor pronóstico con más peso que T y, sin embargo, no se ha utilizado como factor para estratificar en ningún ensayo de adyuvancia.

TABLA 40-1. Supervivencia en cáncer de páncreas según TNM

ESTADIO	Supervivencia 5 años (%)	Mediana de SG (meses)
Estadio IA	31,4	24,1
Estadio IB	27,2	20,6
Estadio IIA	15,7	15,4
Estadio IIB	7,7	12,7
Estadio III	6,8	10,6
Estadio IV	2,8	4,5

SG: supervivencia global.

En el grupo de los pacientes con tumores resecables, diferentes grupos (Johns Hopkins, MD Anderson o Memorial SKCC) han evaluado sus series bajo la estadificación TNM de la 6ª edición y han propuesto mejoras. Ninguna de las revisiones o nomogramas propuestos ha demostrado mejor validez pronóstica que el TNM. Pero hay algunos aspectos que no están incluidos en el TNM y que conviene revisar. El primero, sería la *citología peritoneal positiva*, que curiosamente no contraindica la cirugía del cáncer de páncreas, aunque desde luego le confiere peor pronóstico. Sin embargo, seguramente el aspecto más interesante en este momento es el que se refiere a la *afectación de los márgenes de resección*. Conviene recordar que las revisiones retrospectivas no permiten la evaluación de los márgenes (ni del número de ganglios recuperado). Es una información que sólo se obtiene en el momento de la resección y en el laboratorio de anatomía patológica. En lo que respecta a la afectación de los márgenes, se usa una nomenclatura confusa, no está estandarizada la técnica de disección y existe una gran variación en la técnica de muestreo de la pieza. Por eso, los datos sobre la tasa de afectación, así como su significado en términos de recidiva local y de supervivencia, varían ampliamente. La valoración de la enfermedad residual en cáncer se hace con el sufijo R. Se considera R0 la resección macroscópica completa con márgenes quirúrgicos negativos, R1 la resección macroscópica completa con márgenes quirúrgicos positivos y R2 la resección macroscópica incompleta. La tasa de afectación microscópica de márgenes varía ampliamente en la literatura científica. Un metaanálisis ha señalado que incluso en ensayos clínicos aleatorizados en los que se presupone un mayor nivel de estandarización, la tasa de R1 varió del 0 al 83%. Mientras que la evaluación de los márgenes de transección del conducto biliar común, el estómago y/o el duodeno es parte establecida de la práctica sistemática, existe mucha más controversia con el margen circunferencial. Cabe reconocer dentro de este último un margen anterior, uno medial y otro posterior. El margen posterior es, según diversos estudios, el más frecuentemente afectado, y su afectación se considera un factor independiente de mal pronóstico después de resecciones presuntamente curativas. Este margen es denominado impropiamente por algunos autores margen retroperitoneal, habida cuenta de que toda la cabeza pancreática es retroperitoneal. El margen anterior no es un verdadero margen en tanto que no representa una superficie cortada por el cirujano y, quizás por ello, algunos protocolos no lo incluyen en su estudio. Sin embargo, la afectación de esta superficie anterior por el tumor también puede influir en la recidiva tumoral, por lo que se sugiere más apropiada su inclusión como parte del margen circunferencial. El margen medial se sitúa entre los márgenes anterior y posterior, presenta un surco o hendidura y por su superficie discurren la vena mesentérica superior y la arteria mesentérica superior. En esta localización la terminología se hace más confusa. Por ejemplo, se han empleado los términos de margen medial o margen del surco para referirse al margen de la vena mesentérica superior, frente al uso de los términos de margen uncinado o margen vascular para referirse al margen de la arteria mesentérica superior. Este último margen es, según algunos estudios, el que con más frecuencia se vería afectado. Curiosamente, la afectación de los márgenes que se ha considerado tradicionalmente un factor pronóstico negativo, no fue significativa para la supervivencia en el metaanálisis mencionado anteriormente. Hasta ahora, la afectación de márgenes se había vinculado a la calidad de la cirugía, pero más recientemente se ha incorporado el papel del patólogo como elemental para la exactitud de la evaluación del margen. Se ha demostrado que la tasa de R1 aumenta en 30-60% después de aplicar un protocolo estandarizado riguroso por su parte. Por lo que existe la convicción de que la afectación del margen podría estar infraestimada si la evaluación por parte del patólogo no es muy meticulosa. Recientemente, algunos autores europeos, especialmente del Reino Unido, han propuesto la denominada técnica de corte axial como método a seguir en el estudio anatomopatológico de las piezas de duodenopancreatectomía cefálica. Se basa en el estudio de la pieza mediante cortes axiales consecutivos perpendiculares al eje longitudinal del duodeno. Estos cortes se efectúan sobre la pieza íntegra, es decir, sin realizar la clásica apertura longitudinal de la ampolla ni de los conductos principales pancreático y biliar, y previa identificación mediante tintado con diferentes colores del margen anterior, medial y posterior, que configuran el margen circunferencial (Fig. 40-2). Estos cortes axiales permiten el examen extenso de la lesión y las relaciones anatómicas con estructuras clave, así como un alto rendimiento ganglionar por encima del recomendado de 15 ganglios (el TNM recomienda 12). Ésta es la técnica que se ha usado en una serie de estudios que informan de una tasa de R1 del 75% o mayor. Otros factores que seguramente han contribuido a la mayor tasa de R1 en los estudios mediante la técnica de corte axial son la inclusión para el examen microscópico de un muestreo más amplio del margen

Figura 40-2. Duoenopancreatectomía cefálica: visión desde la cara anterior. La línea verde señala el eje longitudinal del duodeno; las líneas negras indican los cortes axiales por los que se lonchearía la pieza, perpendiculares al eje longitudinal duodenal: la línea azul delimita el área del margen anterior; la línea roja delimita el área del margen medial observable desde esta visión; el margen posterior no se objetiva desde este ángulo y aparece señalado con la flecha. (Fotografía original: cortesía del Dr. F. Colina. Dpto. Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid).

circunferencial, y el haber definido R1 como la presencia de tumor a 1 mm o menos del margen, en lugar de restringirlo al contacto microscópico directo del tumor con el margen (es decir, R1 = 0 mm). La distancia de seguridad de 1 mm se ha asumido de la experiencia con el cáncer de recto. Sin embargo, dado que habitualmente el carcinoma de páncreas muestra un patrón de crecimiento más infiltrativo que el del cáncer de recto, es posible que esta distancia de seguridad de 1 mm sea demostrada en un futuro como insuficiente en el estudio anatomopatológico del cáncer de páncreas. Los estudios que se basan en autopsias indican que las recidivas locales del cáncer de páncreas están en torno a 75-85%, que parece coincidir con la tasa de R1 de esos estudios que analizan de forma exhaustiva la pieza quirúrgica. En esos mismos trabajos sí hay una ventaja pronóstica para los R0, que serían sólo un 15-30%. Si estos datos finalmente se validaran, el primer paso debería ser confirmar que, en efecto, el R1 considerado tras la evaluación exhaustiva mantiene un impacto pronóstico. Si la cifra de los márgenes afectos es tan alta y no parece que una mejor técnica quirúrgica pudiera mejorarlo, la actitud inmediata debería ser aplicar tratamientos neoadyuvantes para disminuir esa tasa de R1.

El TNM recomienda que se informe sobre la afectación del:

- Conducto hepático común.
- Cuello de páncreas.
- Margen de la arteria mesentérica superior.
- Otros márgenes de partes blandas (por ejemplo, el pancreático posterior), estómago y duodeno.

Las directrices que recomienda el Colegio Americano de Patólogos para el examen AP se pueden encontrar en la página web: http://www.cap.org/apps/cap.portal?_nfpb=true&cntvwrPtlt_actionOverride=%2Fportlets%2FcontentViewer%2Fshow&_windowLabel=cntvwrPtlt&cntvwrPtlt%7BactionForm.contentReference%7D=committees%2Fcancer%2Fcancer_protocols%2Fprotocols_index.html&_state=maximized&_pageLabel=cntvwr.

Selección de tratamiento

Se estima que de los nuevos casos de cáncer de páncreas, sólo 10-20% serán resecables y, por tanto, candidatos a tratamiento adyuvante. La mediana de la supervivencia global tras la pancreatectomía sin adyuvancia en una serie reciente (que incluye pacientes entre 1997-2002) está en torno a 12 meses. Un 84% de los pacientes operados recidivan a los 5 meses y la mayor parte de éstos mueren en los diez meses tras la cirugía. Incluso la mayoría de pacientes con estadio IA va a recaer.

Hay algunas peculiaridades en los criterios de inclusión de los ensayos de adyuvancia de cáncer de páncreas: no hay ningún paciente que se considere con un bajo riesgo suficiente como para no recibirla y la demora permitida para iniciar el tratamiento es excepcionalmente prolongada en algunos ensayos. Un punto débil en la mayor parte de los ensayos que vamos a revisar es la ausencia de estandarización en el radiodiagnóstico, la anatomía patológica y en la radioterapia. La frecuencia de márgenes positivos va del 14% en el CONKO-001 al 33% en el RTOG 9704 (y esto, obviamente, sin aplicar la técnica del corte axial). También se considera inadecuado el control de calidad en casi todos los estudios que han incluido radioterapia. Además, la mayor parte de los ensayos de adyuvancia no han incluido una estadificación preoperatoria y postoperatoria apropiada

usando tomografía computarizada (TC) de alta definición.

La historia de la adyuvancia del cáncer de páncreas (Tabla 40-2) está marcada por diferencias prácticas a ambos lados del Atlántico. En EE.UU. se ha asumido un beneficio de la QRT derivado de un ensayo antiguo (véase *Gastro-Intestinal Study Group* [GITSG]) y muy criticado metodológicamente, que actualmente no se acepta en Europa a consecuencia de los resultados de un segundo ensayo muy complejo en su diseño y tampoco exento de múltiples críticas (*European Study Group for Pancreatic Cancer* [ESPAC1]). En los últimos años se ha asentado el papel de la quimioterapia adyuvante como estándar de tratamiento tras la publicación de varios ensayos clínicos aleatorizados. Pero el papel de la QRT en la adyuvancia no está cerrado de forma definitiva (y menos aún en EE.UU.). Las directrices de la *National Comprehensive Center Network* incluyen como posibilidades terapéuticas: la gemcitabina, el 5-FU, la capecitabina o la gemcitabina seguida de quimiorradioterapia con 5-FU.

Hemos decidido no analizar los ensayos desarrollados en Japón ya que los criterios de inclusión eran diferentes, se había administrado con frecuencia radioterapia (RT) intraoperatoria y, finalmente, los resultados con quimioterapia (QT) en la población oriental no son extrapolables a la nuestra. Únicamente, mencionaremos que se han llevado a cabo 3 ensayos aleatorizados (Takada, Kosuge y Ueno et al.) con diferentes resultados.

Quimiorradioterapia

Cuatro ensayos aleatorizados han evaluado la QRT como tratamiento adyuvante a la cirugía: GITSG, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), ESPAC1 y *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG-9704). En 1985 se publicaron los resultados del ensayo del GITSG, que incluyó un total de 43 pacientes evaluables a lo largo de 8 años (lo que supone un reclutamiento extraordinariamente bajo de tan sólo 5 pacientes al año, lo que aumenta de forma muy significativa el sesgo de selección). Sin duda es el ensayo de su tamaño con mayor repercusión en la historia de la oncología. Los pacientes fueron aleatorizados a QRT con 5-FU frente a observación. La radioterapia se administró en dos ciclos de dos semanas, separados por 2 semanas hasta alcanzar una dosis total de 40 Gy, un régimen actualmente obsoleto pero que se ha utilizado en otros ensayos posteriores. El 5-FU en bolo se añadió en los 3 primeros días de cada ciclo de radioterapia y posteriormente de forma semanal durante 2 años o hasta la recidiva. Este último aspecto es importante por el papel que pudiera tener en los resultados la quimioterapia de mantenimiento. Se identificó un beneficio en la supervivencia (20 frente a 11 meses; p = 0,003). El ensayo se cerró de forma prematura por el bajo reclutamiento y por las diferencias en la supervivencia sin alcanzar los 100 pacientes inicialmente previstos. El ensayo no contó con el control de calidad de la radioterapia administrada. El segundo ensayo, publicado en 1999, fue el de la EORTC que realizó un estudio equivalente en el que comparó el tratamiento con QRT (también con 5-FU) frente a control, con un número mucho mayor de pacientes (207) y que no confirmó la supuesta ventaja de la QRT en términos de supervivencia. Los pacientes recibieron un fraccionamiento de RT similar al anterior. El 5-FU se administró en infusión continua a un ritmo de 25 mg/kg/día con una dosis máxima diaria de 1.500 mg. Se utilizó un control de calidad sobre la radioterapia administrada y no se administró quimioterapia de mantenimiento. En un análisis *post-hoc*, se encontró que para pacientes con tumores en la cabeza del páncreas hubo una tendencia a favor de la supervivencia (17,1 frente a 12,6 meses; p = 0,099), pero que no se mantuvo en el análisis a los 10 años. El ensayo ESPAC, cuyos primeros datos se publicaron en 2001, no sólo no resolvió la controversia sino que añadió la posibilidad de que la QRT fuera deletérea. Tras la cirugía con intención radical y estratificación en función de R0/R1 los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos de acuerdo con un diseño factorial 2x2 (observación, quimioterapia adyuvante, QRT adyuvante y QRT adyuvante seguida de quimioterapia) con el fin de sacar conclusiones de QT frente a No QT y QRT frente a No QRT. En los pacientes aleatorizados a QRT la mediana de supervivencia fue de 13,9 meses, y fue mejor, de 16,9 meses, para los aleatorizados a observación, lo que sugirió un posible papel deletéreo de la radioterapia. Estos resultados son difíciles de explicar y los autores los justificaron por el retraso en el inicio del tratamiento (un retraso mediano de 61 días frente a 46 días en el grupo de la QT). Es esencial considerar el hecho de que la dosis y el fraccionamiento de la RT que se administró en estos 3 ensayos no son los que ahora consideramos como estándar. La radioterapia administrada actualmente consiste en 50,4 Gy, administrada en 28 días sin interrupción.

Posteriormente, se han publicado los resultados del ensayo norteamericano RTOG-9704 que comparó 2 esquemas de quimioterapia dentro de un régimen secuencial de quimioterapia seguido de QRT

TABLA 40-2. Ensayos aleatorizados en adyuvancia de cáncer de páncreas

Ensayo	Reclutamiento	Comparación	Tratamiento	Nº pacientes	Mejor mediana SG (meses)	Conclusiones
GITSG, 1985 Kalser et al	Feb 74-may 82 Resecciones R0	QRT frente a OBS	2x (20 Gy en 10 fracciones + 500 mg/m² 5-FU días 1-3) + 5-FU semanal hasta recidiva	43	20	Incremento significativo en SG (20 frente a 11; p = 0,035).
Ensayo noruego, 1993 Bakkevold et al	**Abr 84-abr 87** Resecciones R0	QT frente a OBS	AMF (adriamicina 40 mg/m², mitomicina C 6 mg/m², 5-FU 500 mg/m²) 1 vez cada 3 semanas X 6 ciclos	61 (47 páncreas, 14 ampolla)	23	Incremento significativo en SG (23 frente a 11; p = 0,002). En 60 (páncreas + ampolla).
EORTC, 1999 Klinbebijl et al	Sept 87-abr 95 R0+R1	QRT frente a OBS	2x (20 Gy en 10 fracciones + 25 mg/kg 5-FU-folínico días 1-5)	218 (120 páncreas, 98 ampolla)	17	Incremento NO significativo en SG en 207 pacientes elegibles (25 frente a 19; p = 0,21). Incremento NO significativo en SG en 114 pacientes elegibles con cáncer de páncreas (17 frente a 13; p = 0,099).
ESPAC1, 2004 Neoptolemos et al	Feb 94-jun 2000 R0+R1	QRT frente a no QRT	RT: 2x (20 Gy en 10 fracciones + 500 mg/m² 5-FU días 1-3) QT: 20 mg/m² ác. folínico + 5-FU 425 mg/m² días 1-5 X 6 ciclos QRT RT-> QT	289	17,9	Objetivo SG a 2 años. Disminución NS de supervivencia para QRT (p = 0,053) en 289 pacientes elegibles (29 y 10%). Incremento significativo en SG para QT (p = 0,009) en 289 pacientes elegibles.
ESPAC1, 2004 Neoptolemos et al	Feb 94-jun 2000 R0+R1	QT frente a no QT	RT: 2x (20 Gy en 10 fracciones + 500 mg/m² 5-FU días 1-3) QT: 20 mg/m² ác. folínico + 5-FU 425 mg/m² días 1-5 X 6 ciclos QRT RT-> QT5	289	20,1	Objetivo SG a 2 años. Incremento significativo en SG para QT 40 y 21% en 289 pacientes elegibles.
CONKO 001, 2007 Oettle et al	1998-2004 R0+R1	QT frente a no QT	Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 4 semanas	368	22	Aumento de SLP 13,4 frente a 6,9 (p < 0,001). En 2007, NS para SG, significativo en 2008.
RTOG 2008 Regine et al, 2009	1998-2002	QT-QRT-QT Gemcitabina frente a 5-FU	5-FU 250 mg/m²/día X 3 semanas antes de QT-RT y durante 3 meses después 1.000 mg/m²/semana X 3 semanas antes de la QRT y luego durante 3 meses después	538	20,6	Mejoría en supervivencia para pacientes con cáncer de cabeza de páncreas (20,6 frente a 16,9; p = 0,033). No significativo SG para el global de los pacientes.
ESPAC3 Neoptolemos et al, 2010	2000-2007	QT frente a QT Gemcitabina frente a 5-FU	Gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 4 semanas; 20 mg/m² ác. folínico + 5-FU 425 mg/m² días 1-5	1.008	23,6	No hubo diferencia significativa en supervivencia ni en SLP.

NS: no significativo; OBS: observación sin tratamiento activo; QT: quimioterapia; QRT: quimiorradioterapia; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

y luego 3 meses de QT. En este ensayo sí se aplicó una RT moderna, pero lo que se evaluaba era la quimioterapia (5-FU frente a gemcitabina), ya que la RT era igual en ambos brazos, combinada con 5-FU, con lo que tampoco resuelve el dilema de la QT frente a la QRT en adyuvancia. No hubo diferencias en la supervivencia global. Aunque se incorporó una valoración central patológica y el control de calidad de los tratamientos de RT, hay que destacar la elevada afectación de los márgenes, que alcanzó a 1/3 parte de los pacientes y la ausencia de información al respecto en el 25% de ellos. En un análisis preestablecido por subgrupos se demostró un aumento en la supervivencia entre los pacientes con tumores localizados en la cabeza del páncreas, en los pacientes tratados con gemcitabina. Los defensores de la QRT insisten en la tendencia estadística observada con gemcitabina (supervivencia a los 3 años del 31% frente al 22%; p = 0,09) y los detractores en la ausencia de significación.

Algunos estudios retrospectivos (Clínica Mayo y Johns Hopkins) y metaanálisis han intentado poner luz en esta cuestión. Las series retrospectivas norteamericanas sistemáticamente apoyan su estándar (QRT) pero son bien conocidos los sesgos de este tipo de análisis. Un metaanálisis de ensayos en adyuvancia publicado en 2005, concluyó que aunque la QRT no tenía impacto en la supervivencia, podría ser útil en pacientes con márgenes positivos. En este sentido, conviene recordar que hay que ser cuidadoso con la aplicación de datos de series antiguas a los nuevos métodos de evaluación de las piezas, ya que una mejor estadificación puede conducir al fenómeno de Will Rogers (según el cuál una mejor estadificación conlleva a una mejor supervivencia en todos los grupos). Es decir, que no deberíamos aplicar estas conclusiones a los pacientes evaluados con la técnica de corte axial.

Mientras que en EE.UU. se acepta la ventaja en la supervivencia del pequeño ensayo del GITSG como argumento para proponer la QRT como estándar, en Europa el estándar es la quimioterapia. Recientemente, un ensayo fase II aleatorizado desarrollado por la EORTC ha evaluado el tratamiento secuencial de gemcitabina seguido de QRT con gemcitabina (como radiosensibilizante), frente al tratamiento con gemcitabina sola en pacientes R0. Se encontró una disminución en las recidivas locales en el brazo de la QRT. Los autores concluyen que es un esquema factible, bien tolerado y no deletéreo y proponen su evaluación en un ensayo fase III, con lo que parece que Europa no cierra las puertas a la QRT en adyuvancia.

Quimioterapia

Cuando se publicó en 2005 el metaanálisis de tratamientos adyuvantes antes mencionado, sólo había datos de tres ensayos evaluando la quimioterapia adyuvante: un ensayo noruego (con adriamicina, mitomicina C y 5-FU [AMF]), un ensayo japonés con una elevadísima tasa de márgenes positivos (con mitomicina C, 5-FU y un 5-FU oral de mantenimiento dudosamente eficaz) y de nuevo el ESPAC1. En este caso, el metaanálisis sí concluyó que había un beneficio para la QT adyuvante (probablemente por el peso del ESPAC1). En el ensayo ESPAC1, los pacientes aleatorizados a quimioterapia recibían 6 ciclos de 5-FU-folínico (días 1-5/4 semanas). Para éstos la supervivencia mediana fue de 21,6 meses frente a 16,9 meses para los aleatorizados a observación.

Posteriormente, se han publicado los ensayos con más relevancia a este respecto. El ensayo CONKO-001 (realizado en Alemania y Austria), que comparó gemcitabina frente a cirugía sola, fue un ensayo muy pragmático sin estándares quirúrgicos ni histológicos. Esto, que podría considerarse una limitación, probablemente es una ventaja en este caso, ya que le confiere una gran validez externa. No se trató de una población excesivamente seleccionada y los resultados podrían aplicarse de forma generalizada. El objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad y los resultados a largo plazo han sido favorables no sólo para ésta sino también para supervivencia global. En el brazo experimental se consiguió una supervivencia libre de enfermedad de 13,4 meses (frente a 6,9), una supervivencia global de 22,8 meses (frente a 20,2) y una tasa de supervivencia del 21% a los 5 años (frente a 9%). En el análisis por subgrupos, el beneficio fue especialmente llamativo para el de mal pronóstico: R1, N+ y T3-4. Pero cabe destacar que para T1 y T2 la supervivencia libre de progresión fue 48,2 meses (frente a 10,0 meses) y para N0 de 24,8 meses (frente a 10,4 meses), resaltando el hecho de que los pacientes con supuesto mejor pronóstico parecen beneficiarse también del tratamiento adyuvante. El tratamiento con gemcitabina se toleró muy bien, con muy pocas toxicidades grado 3-4. La calidad de vida fue similar entre ambos grupos.

El ensayo ESPAC3 fue la propuesta lógica del grupo tras el ESPAC1 y el CONKO-001, un ensayo aleatorizado fase III internacional que ha comparado gemcitabina frente a 5-FU, los brazos con mejores resultados de los ensayos anteriores. No hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global (la supervivencia mediana para pacientes en el brazo de 5-FU fue de 23,0 meses frente a

23,6 meses en el brazo de gemcitabina, y para la supervivencia libre de progresión fue de 14,1 meses frente a 14,3 meses). La principal diferencia, pues, la marcó el peor perfil de toxicidad para el brazo de 5-FU, con más toxicidad grado 3-4 en forma de mucositis (10%) y diarrea (13%). Tras la publicación de este ensayo, el grupo ESPAC ha realizado un metaanálisis con los datos de los pacientes tratados con 5-FU (en el ESPAC1 y el ESPAC3). La supervivencia mediana fue de 23,2 meses con 5-FU-folínico frente a 16,8 meses con cirugía sola. La reducción del riesgo de muerte con 5-FU-folínico fue del 30% (HR [*hazard ratio*]: 0,7).

Quimioinmunoterapia

En la reunión de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) del año 2010, se presentaron los resultados de un ensayo fase III aleatorizado (*clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events* [CapRI]), todavía no publicado (por eso no se ha incluido en la tabla 40-2) y con resultados negativos. El brazo control consistió en 5-FU y el brazo experimental en cisplatino con interferon alfa de forma concurrente con radioterapia (quimioinmunorradioterapia). El brazo experimental disminuyó la tasa de recidivas locales de 55,6% a 29,3% (p = 0,014). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global, pero hay que destacar que las supervivencias reportadas son las mayores jamás alcanzadas en un fase III (32,1 y 28,5 meses). Las principales críticas que se han hecho a este estudio se refieren a la falta de estratificación y a las dudas que suscita la gran diferencia en la toxicidad en este ensayo respecto a la observada en el ensayo fase II (*American College of Surgeons Oncology Group* [ACOSOG Z05031]).

Ensayos en marcha

ESPAC4

Este ensayo es la consecuencia natural del ESPAC3. El diseño de este ensayo es un estudio fase III aleatorizado de 6 ciclos de gemcitabina frente a gemcitabina–capecitabina. En los criterios de inclusión de este ensayo se permite el inicio de la adyuvancia en las 14 semanas siguientes a la cirugía, lo que supone uno de los períodos más prolongados nunca permitidos en un ensayo de adyuvancia. Se ha calculado el tamaño de la muestra en 1.080 pacientes. El ensayo está actualmente abierto para reclutamiento.

RTOG 0848

Es un ensayo aleatorizado de gemcitabina con erlotinib (Tarceva®) –un inhibidor oral de tirosincinasa aprobado en el cáncer de páncreas metastásico– frente a gemcitabina sin erlotinib seguido por el mismo régimen con quimiorradioterapia con capecitabina (Xeloda®) o 5-FU frente a un brazo sin quimiorradioterapia, en pacientes con adenocarcinoma de la cabeza del páncreas. En este caso el intervalo recomendado desde la cirugía al inicio del tratamiento es de 21-56 días (hasta 9 semanas). La muestra calculada es de 950 pacientes.

CONKO 005

Investiga la adición de erlotinib (Tarceva®) a gemcitabina en pacientes con resección tumoral R0. El estudio está calculado para un objetivo de supervivencia libre de enfermedad.

JSAP 03

En Japón (*Japan Society of Applied Physics* [JSAP]) se está evaluando el uso de S1, fármaco que de momento no se comercializará en Europa.

Otras posibilidades a explorar

El ensayo *Prioritization of Disease Genes* (PRODIGE 4)/ACCORD, que evaluó ácido folínico, fluorouracilo, irinotecan y oxaliplatino (FOLFIRINOX) en un esquema bisemanal frente a gemcitabina en cáncer de páncreas metastático, ha generado los resultados de ventaja en la supervivencia más robustos en la poliquimioterapia frente a la gemcitabina. Se observó una supervivencia global de 11,1 frente a 6,8 meses (HR: 0,57; p < 0,001). Según los principios de la QT adyuvante éste sería un esquema a utilizar. Habría que demostrar qué es un régimen factible en el postoperatorio, ya que la nutrición limitada y la malabsorción propias de este postoperatorio podrían limitar el uso de este esquema.

Seguimiento

La utilidad del seguimiento radica en la detección precoz de la recidiva. Dado el modesto beneficio de todas las formas de tratamiento actual, es dudoso que la detección más precoz de la recidiva, ya sea mediante pruebas de imagen o la determinación de marcadores tumorales, mejore el pronóstico de estos pacientes.

La *European Society for Medical Oncology* permite que el seguimiento pueda limitarse a la historia y a la exploración física debido a la escasa efectividad de los tratamientos de rescate. La guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), por el contrario, recomienda disponer de una TC basal y el Ca19.9 antes de iniciar el tratamiento y realizar un

seguimiento cada 3-6 meses durante 2 años y luego anualmente con TC y Ca19.9. El grado de consenso sobre esta pauta es lógicamente bajo porque no hay datos disponibles que apoyen que el tratamiento de la recidiva diagnosticada por TC suponga un beneficio claro para el paciente. Se está valorando el impacto de la tomografía por emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*) y PET-TC. La determinación periódica de Ca19.9 puede ayudar a la detección precoz de recidivas pero de nuevo el impacto clínico es incierto.

Aplicaciones prácticas

Aunque la estadificación TNM permite estimar el pronóstico de los pacientes, no hay ningún estadio que realmente pueda considerarse de buen pronóstico y curado con la cirugía. Tampoco disponemos de tratamientos lo suficientemente eficaces como para conformarnos con los resultados actuales, por lo que idealmente todo paciente en esta situación sería candidato a ser incluido en un ensayo clínico. De manera pragmática, debemos reconocer que en nuestro medio no tenemos acceso a estos ensayos que se están desarrollando sobre todo en Centroeuropa. Así pues, todo paciente operado y con una situación funcional adecuada, debería considerarse candidato a tratamiento adyuvante con quimioterapia. El tratamiento propuesto sería gemcitabina, ya que no existe un escenario realista en el que ésta no pueda ser administrada y sí el 5-FU. En el caso de que el patólogo informe de una resección R1 se puede valorar la posibilidad de tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia.

Puntos clave

- Se debe ofrecer tratamiento adyuvante a todos los pacientes a quienes se haga resección del cáncer de páncreas.
- El examen anatomopatológico minucioso de la pieza de resección y no sólo la técnica quirúrgica empleada determinan la proporción de resecciones R1.
- Los datos publicados apoyan el uso de quimioterapia adyuvante. Se puede administrar gemcitabina o 5-FU pero el perfil de toxicidad favorece a gemcitabina, por lo que éste es el tratamiento de elección.
- Puede valorarse la administración asistencial de la adyuvancia con quimiorradioterapia (QRT) en pacientes con resecciones quirúrgicas R1. Se desconoce el impacto de la QRT para los R1 diagnosticados tras estudiar la pieza con la técnica de corte axial.
- La neoadyuvancia sería una propuesta lógica en una enfermedad que no puede alcanzar más que 15-20% de resecciones quirúrgicas R0 reales, pero no se debe evaluar fuera de un ensayo.
- La quimiorradioterapia debe explorarse en ensayos bien diseñados y con controles de calidad apropiados. No se ha comparado la quimioterapia adyuvante frente a la QRT moderna.

Lecturas recomendadas

- Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater –results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. Eur J Cancer 1993;29A:698-703.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system: report from the National Cancer Database. Cancer. 2007;110:738-44.
- Butturini G, Stocken D, Wente M et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer. Arch Surg. 2008.143:75-83.
- Hernandez JM, Morton CA, Al-Saadi S et al. The natural history of resected pancreatic cancer without adjuvant chemotherapy. Am Surg 2010;76:480-5.
- Kalser MH. Ellemberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985;120:899-903.
- Katz MHG, Merchant NB, Brower S et al. Standardization of surgical and pathologic variables is needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: results from the ACOSOG Z5031 trial. Ann Surg Oncol 2011;18:337-44.
- Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Ann Surg 1999;230:776-784.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-81.

- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Eng J Cancer 2004;350:1200-10.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(vI) trials. Br J Cancer 2009;100:246-50.
- Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:267-77.
- Regine WF, Winter KA, Abrams RA et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1019-26.
- Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer 2005;92:1372-81.
- Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. J Clin Oncol 2010;28:4450-6.
- Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer. Are we there yet? Histopathology 2008;52:787-96.

41

Manejo de los tumores neuroendocrinos pancreáticos

D. Malon Giménez y C. Perezagua Marín

DEFINICIONES

- **Somatostatina:** es un péptido con un mecanismo dual, con acción citotóxica y citostática e inhibición de la liberación endocrina en tumores funcionantes. Los dos análogos utilizados en la clínica actualmente son la octreotida y la lanreotida.
- **5-hidroxiindolaminoacético (5-HIAA):** aminas biológicas derivadas del metabolismo del triptófano junto con la serotonina, con potencial para inducción del síndrome carcinoide.
- **Cromogranina A:** forma parte de la familia de las glucoproteínas ácidas solubles en agua y está presente en los gránulos densos de las células neuroendocrinas. Precursora de péptidos biológicamente activos. Su distribución en tejidos neuroendocrinos la convierte en el marcador tumoral más sensible.
- **Neoplasia endocrina múltiple (MEN: *multiple endocrine neoplasia*)**: existen dos formas:
  - MEN1: Tumores de páncreas y duodeno, hiperplasia paratiroidea y adenomas de hipófisis anterior (otros: carcinoides bronquiales, tumores tímicos, neoplasias adrenocorticales y lipomas subcutáneos entre otros).
  - MEN2: Carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, hiperplasia de paratiroides (solo en 2A), neuromas o gangliomiomatosis, entre otras afecciones.
- **Angiogénesis:** proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Los tumores inducen el crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) por medio de la secreción de varios factores de crecimiento, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF: *vascular endothelial growth factor*). Esta vía puede tener especial relevancia en en los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP).
- ***Mammalian target of rapamycin* (mTOR):** es una proteína con función serín-treonín cinasa, que interviene en el crecimiento, la proliferación, la motilidad, la síntesis proteínica, la transcripción y la supervivencia celular. Pertenece a la familia que, con los nuevos conocimientos en biología molecular, está mostrando gran implicación en la génesis tumoral: la familia de las fosfatidilinositol 3-cinasas.

INTRODUCCIÓN

Los TNEP constituyen un conjunto de neoplasias poco frecuentes (1-2% de los tumores pancreáticos) que incluyen diferentes variedades procedentes de los distintos tipos celulares de los islotes pancreáticos. Su mayor incidencia se encuentra en personas entre 30 y 60 años, sin claro predominio de sexo. Pueden ser funcionantes y no funcionantes, con características clínicas particulares secundarias a la secreción endocrina específica o al efecto masa que ejercen según su localización local o metastásica. Aunque aproximadamente un 90% de los TNEP no funcionantes y un 10% de los funcionantes pueden tener un comportamiento maligno, en general, son tumores con altas tasas de curación con las tecnologías médicas disponibles en la actualidad, que se desarrollarán a lo largo de este capítulo.

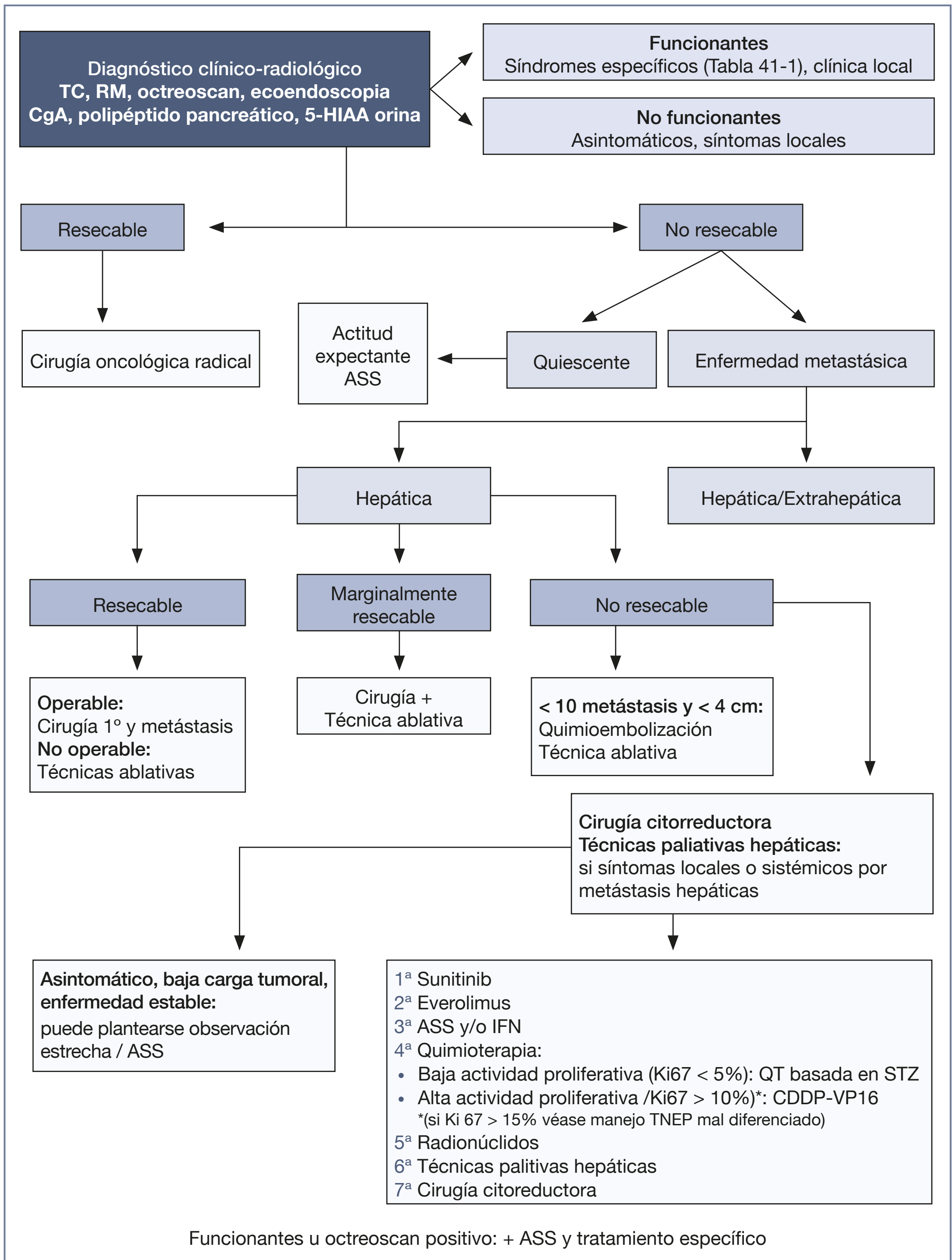


Figura 41-1a. Manejo de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados.

5-FU: 5-fluorouracilo; 5-HIAA: 5-hidroxi-indol-aminoacético; Adria: adriamicina; ASS: análogos somatostatina; CDDP-VP16: cisplatino-etopósido; CgA: cromogranina A; IFN: interferón; STZ: estreptozotocina; QT: quimioterapia; TNEP: tumores neuroendocrinos pancreáticos.

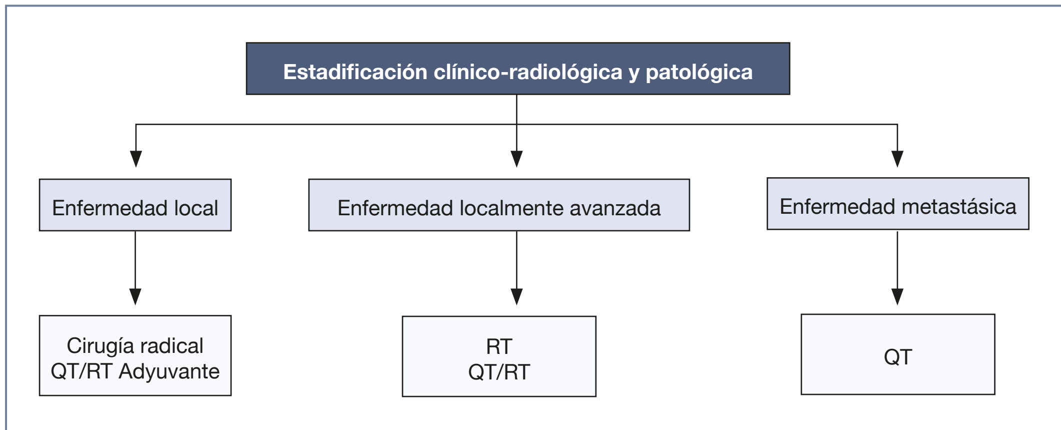


Figura 41-1b. Manejo de los tumores neuroendocrinos pancreáticos mal diferenciados.

QT: CDP-VP16; RT: radioterapia.

Tabla 41-1. Tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes

Tipo	Clínica	Técnicas de diagnóstico específicas	Tratamiento sintomático
Insulinoma 20-30%	Triada de Whipple: Síntomas de hipoglucemia, glucosa plasmática ≤ 40 mg/dl, alivio de síntomas con administración de glucosa	Insulina, proinsulina, prueba estimulación con calcio, prueba ayuno. Cateterismo selectivo con perfusión de calcio (casos excepcionales).	Soporte nutricional ASS Diazóxido, corticoides
Gastrinoma 15-20%	Úlceras pépticas múltiples o recidivantes, RGE grave, diarreas crónicas	Hipergastrinemia	Soporte nutricional ASS Anticoagulación profiláctica
Vipoma 2-4%	Síndrome de Verner-Morrison (cólera pancreática): diarrea, hipopotasemia, hipocloremia, dolor abdominal, *flushing*, DM, alteraciones cardiológicas secundarias a alteraciones iónicas, insuficiencia renal	VIP plasmático en ayunas < 900 pg/ml. Cosecreción: neurotensina, metionina, histidina. Hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipercalcemia. Alcalosis metabólica.	Soporte nutricional ASS
Somatostatinoma 0-1%	DM, diarrea-esteatorrea, colelitiasis, hipoclorhidria, disminución de peso, dolor abdominal	Somatostatina < 160 pg/ml. Cosecreción: insulina, calcitonina, gastrina, VIP, ACTH, prostaglandinas, sustancia P, glucagón. Casos excepcionales (prueba de provocación con calcio y pentagastrina). Hipoclorhidria, anemia.	Soporte nutricional ASS

ASS: análogos somatostatina; DM: diabetes mellitus; RGE: reflujo gastroesofágico.

La cirugía es el único tratamiento curativo y también puede tener un importante papel paliativo en la enfermedad metastásica. Otros tratamientos sistémicos son la quimioterapia, los análogos de la somatostatina, el interferón, los radionúclidos y las nuevas moléculas dirigidas contra dianas celulares específicas. Junto con estos tratamientos oncológicos, cada tumor funcionante, con sus particularidades, deberá recibir un tratamiento de soporte específico.

Los pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (autosómico dominante) tienen tumores pancreáticos de células de los islotes en un 85% de los casos, así como hiperparatiroidismo en el 90% y tumores pituitarios en el 65%.

Descripción del algoritmo

Tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados

Enfermedad localizada

La resección quirúrgica radical del tumor primario es el único tratamiento curativo. En los casos en los que dicha resección no puede ser radical, la cirugía puede tener un papel paliativo decisivo ayudando al control de los síntomas debidos a la secreción hormonal y el efecto masa local, e incluso a prolongar la supervivencia. En TNEP funcionantes, la cirugía dependerá del tamaño, la localización y el potencial maligno, pudiendo ir desde técnicas más radicales (por ejemplo, la duodenopancreatectomía de Whipple) a resecciones parciales (por ejemplo, la resección distal del páncreas) o incluso enucleación tumoral (por ejemplo, en los insulinomas benignos). La cirugía oncológica se deberá completar con linfadenectomía si se sospecha malignidad. Los tumores no funcionantes suelen presentarse con volúmenes tumorales mayores y requieren cirugía pancreática mayor con linfadenectomía regional en todos los casos.

Como se refería en la introducción, no se debe olvidar la administración de análogos de somatostatina para el tratamiento sintomático en el preoperatorio de los funcionantes, para evitar crisis carcinoides y otros síndromes derivados de la manipulación quirúrgica, así como otros tratamientos específicos paliativos dependiendo del tipo tumoral (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones en los gastrinomas, para control de secreción ácida; o el diazóxido en los insulinomas para el tratamiento de las hipoglucemias).

Con la evidencia científica disponible en la actualidad no está indicado el tratamiento adyuvante tras una cirugía oncológica radical (Fig. 41-1a).

Enfermedad avanzada o irresecable

Tratamiento local

Metástasis hepáticas

El hígado es el lugar de diseminación más frecuente en este tipo de tumores. Los TNEP con metástasis hepáticas son subsidiarios de la valoración de tratamientos radicales o citorreductores, alcanzando un mejor control sintomático e incluso beneficios en la supervivencia.

Resección

Entre los pacientes con metástasis hepáticas sin diseminación a otros órganos, aproximadamente 10-20% son candidatos a una resección quirúrgica completa. Ésta estaría indicada si no existe afectación difusa bilobular o compromiso de la función hepática, siempre y cuando el paciente cumpla criterios de resecabilidad (Tabla 41-2). Aunque no existen estudios aleatorizados, se ha observado en series retrospectivas un mejor control sintomático y una mejora de calidad de vida, así como un aumento de la supervivencia

Tabla 41-2. Criterios de resecabilidad de metástasis hepáticas

Tumor completamente extirpable Dos segmentos adyacentes con adecuado flujo portal y arterial, adecuado drenaje suprahepático y biliar	
Criterios absolutos de irresecabilidad	Afectación extensa hepática: • > 6 segmentos • < 30% volumen hepático residual • 3 venas suprahepáticas • adenopatías positivas del tronco celíaco (si no se pueden extirpar) Insuficiencia hepática: cirrosis grado B-C Child
Criterios relativos de irresecabilidad	Afectación de 2 venas suprahepáticas Afectación vena cava inferior Contacto con el pedículo portal contralateral Adenopatías positivas del tronco celíaco extirpables

en resecciones completas, a pesar de tener tasas de recurrencia mayores del 80%. Además del impacto en la supervivencia, otras cuestiones como el mejor momento para realizar la metastasectomía permanecen en controversia al no existir evidencia de estudios prospectivos aleatorizados. El tumor primario debe haber sido resecado o ser resecable, y en los casos de afectación extrahepática no extensa la resección puede contribuir también al mejor control sintomático (resección < 90% enfermedad metastásica).

Trasplante hepático ortotópico

Esta técnica se debe considerar únicamente de forma experimental en el momento actual. No existe experiencia suficiente al respecto, pero debido al lento crecimiento de estos tumores existe esta posibilidad a diferencia de otros tipos de tumores. Un estudio multicéntrico demostró una supervivencia global a los 5 años del 69% en pacientes con tumores carcinoides metastásicos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes trasplantados sufren recidiva y existe una alta morbimortalidad (Tabla 41-3).

Embolización arterial hepática

Se considera como técnica paliativa en pacientes con metástasis hepáticas no candidatos a cirugía. Las tasas de respuesta (beneficio clínico, respuesta radiológica, disminución de la secreción hormonal) con esta técnica se encuentran en torno al 50%, con una duración entre 4 y 24 meses en series retrospectivas. La adición de quimioterapia intraarterial parece suponer un beneficio para el tratamiento de TNEP a diferencia de otros tipos. Debido a la toxicidad potencialmente grave de esta técnica (insuficiencia hepática y renal, complicaciones infecciosas, etc.) se debe seleccionar de forma cuidadosa el perfil de paciente subsidiario de la misma.

Radiofrecuencia y crioablación

Aplicable únicamente a lesiones pequeñas. La evidencia existente comprende pequeñas series de casos que no exceden los 40 pacientes, por lo que su papel está por definir.

Tabla 41-3. Criterios de Milán: Trasplante hepático en TNEP bien diferenciados
Metástasis irresecables de TNEP bien diferenciado
Drenaje por vía portal
Volumen de la metástasis < 50% volumen hepático total
Enfermedad estable pretrasplante (6 meses)
Ausencia de enfermedad extrahepática
Edad < 55 años

Radioembolización

Existe poca experiencia al respecto. Se trata de la utilización de microesferas con isótopos radioactivos (por ejemplo, itrio-90) aplicadas a través de la arteria hepática. El soporte arrojado por la evidencia disponible alcanza respuestas objetivas de hasta el 64%, siendo la astenia el principal efecto secundario. Este tratamiento debe considerarse en metástasis irresecables con enfermedad hepática dominante y con expectativa de vida de al menos 3 meses.

Radioterapia

Este tipo de tumores se considera radiorresistente. Esta técnica tiene función paliativa, y debe contemplarse en metástasis óseas o cerebrales.

Tratamiento sistémico

Análogos de la somatostatina

La somatostatina es un péptido con un mecanismo dual: acción citotóxica y citostática, e inhibición de la liberación endocrina en tumores funcionantes. Los dos análogos utilizados actualmente en la práctica clínica son la octreotida y la lanreotida, con eficacia similar, aunque los tumores inicialmente resistentes a un análogo pueden responder posteriormente a otro. En el conjunto de estudios publicados de pacientes que han sido tratados con octreotida y lanreotida, la tasa mediana de control sintomático es del 73,2% (intervalo 50-100%); en el caso de la octreotida de acción prolongada la mediana es de 74,2% (intervalo 61,9-92,8%), y de 67,5% (intervalo 40-100%) en el caso de la lanreotida de acción prolongada. La lanreotida controla síntomas como la diarrea y los sofocos en más del 27% de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos refractarios o resistentes a octreotida. Los factores relacionados con una buena respuesta sintomática a los tratamientos con ASS son: el tipo de tumor (mejor en glucagonomas, VIPomas y carcinoides; peor en gastrinomas e insulinomas), la localización del tumor (mejor en localizaciones intestinales), el bajo índice proliferativo y la ausencia de metástasis extrahepáticas. Los efectos secundarios más frecuentes relacionados con el tratamiento con ASS son: el dolor/enrojecimiento en el punto de inyección, los síntomas gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas), las alteraciones de los niveles glucemia y la litiasis biliar.

Los resultados positivos de la terapia con octreotide LAR fueron expuestos en el grupo de estudio PROMID. En ese ensayo, 85 participantes con un nuevo diagnóstico de tumor carcinoide del intestino medio se dividieron de forma aleatoria para recibir ya sea 30 mg intramusculares mensuales de octreotide

LAR o bien placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral fue de 14,3 meses entre quienes recibieron octreotide en comparación con 6 meses en el grupo placebo, lo que sugiere que el fármaco podría desempeñar un papel en la reducción del efecto proliferativo del TNE. No se observaron diferencias en la supervivencia global. Dada la evolución variable y a veces indolente de los enfermos con tumores carcinoides, no se ha definido el momento óptimo para iniciar el tratamiento con un análogo de la somatostatina en sujetos asintomáticos.

Quimioterapia

La mayoría de los estudios existentes son series retrospectivas con criterios de inclusión no bien controlados, que no aportan la evidencia necesaria para disponer en la actualidad de un esquema estándar. La inclusión de estos pacientes en estudios clínicos siempre debe ser una opción a valorar.

El tratamiento quimioterápico con agentes únicos como el 5-FU, la estreptozotocina, la doxorubicina, el etopósido o la dacarbacina han conseguido tasas de respuestas modestas en tumores carcinoides. La terapia de combinación no ha demostrado superioridad y se asocia a un aumento significativo de la toxicidad.

Varios estudios parecen sugerir una mayor quimiosensibilidad de los tumores neuroendocrinos pancreáticos respecto a los carcionoides. Se exponen tablas con los principales esquemas y resultados en TNEP (Tablas 41-4, 41-5 y 41-6).

Interferón

El interferón α es una citoquina con actividad inmunorreguladora, antiviral y antitumoral. Su indicación principal en monoterapia o en combinación con ASS (discreta mayor actividad con dicha combinación) sería en segunda línea en el TNEP de baja proliferación (Ki67 < 5%) con síndrome asociado tras el fallo de los análogos. A pesar de que su eficacia en estudios no controlados es similar a la de los ASS (tasas de respuesta sintomática entre 40-60%, bioquímicas entre 30-60% y radiológicas entre 10-15%), su perfil de toxicidad desfavorable (fatiga crónica, astenia, fiebre, síndrome pseudogripal, náusea, toxicidad hepática y tiroidea, depresión, leucopenia) lo ha relegado a fármaco de segunda elección.

Radionúclidos

El tratamiento con radionúclidos está indicado en TNEP bien diferenciados con positividad en la gammagrafía con octreotida. Consiste en la

Tabla 41-4. Combinaciones con estreptozotocina

Régimen	N	TR (%)	SG (meses)	Referencia
+ doxorubicina	36	69	26,4	Moertel C 1992
+ 5-FU	33	45	16,8	
+ doxorubicina + 5-FU (retrospectivo)	84	39	37	Kouvaraki M; 2004

5-FU: 5-fluorouracilo; SG: supervivencia global; TR: tasa de respuesta; N: tamaño muestral

Tabla 41-5. Combinaciones con temozolamida

Régimen	N	TR %	SG (meses)	Referencia
+ talidomida	11	45	ND (a los 26 meses seguimiento, 4 progresiones)	Kulke M; 2006
+ capecitabina	17	71	ND	Strosberg JR; 2008

ND: no documentado; SG: supervivencia global; TR: tasa de respuesta; N: tamaño muestral

Tabla 41.6. Combinaciones con dacarbacina

Régimen	N	TR %	SG (meses)	Referencia
dacarbacina	50	34	19,3	Ramanathan R; 2001
+ 5-FU + epirubicina	30	30	ND	Bajetta E; 1998

ND: no documentado; SG: supervivencia global; TR: tasa de respuesta; N: tamaño muestral

administración sistémica de un radiofármaco unido a análogos de somatostatina (Y90-DOTA-octreótido, Y90- DOTA TOC, Lu 177-DOTA-octreotate). Las tasas de respuesta son de 20-25% de reducción significativa del tumor, con respuestas bioquímicas y clínicas de 40-50%. Se trata de una técnica aún no disponible en España.

En estudios unicéntricos se ha informado que la terapia con análogos de la somatostatina marcados con radionucleidos en pacientes con TNE avanzados y positivos para 111In-octreotide se asocia con cierta eficacia y aceptable toxicidad. Se han usado diferentes radioisótopos unidos a un análogo de la somatostatina, incluidos el 111In, el itrio 90 (90Y) y el lutecio 177 (177Lu). En los estudios con análogos de la somatostatina marcados con 90Y, un emisor de partículas beta de alta energía, se han informado tasas de respuesta de hasta el 27%. En el ensayo multicéntrico europeo MAURITIUS se evaluó el uso de 90Y-lanreotide en 39 pacientes con TNE. Se observaron regresiones tumorales menores en el 20% de los enfermos y un 44% de los participantes se mantuvieron con enfermedad estable. Se desconoce si algunos de los pacientes se conservaron con estabilidad de su afección como consecuencia de la historia natural de la enfermedad.

Nuevas moléculas y dianas terapéuticas

El desarrollo de la biología molecular y el mayor conocimiento sobre el funcionamiento y el microambiente celular (por ejemplo, la angiogénesis) así como la identificación de dianas implicadas ha llevado al desarrollo de estudios clínicos con moléculas dirigidas específicamente contra las mismas. Se han llevado a cabo ensayos con bevacizumab, sunitinib, sorafenib o pazopanib, así como con inhibidores de mTOR. Los más activos son los inhibidores de la vía del VEGF (bevacizumab, sunitinib y sorafenib) y los inhibidores del m-TOR. El sunitinib es un inhibidor de la tirosinquinasa con actividad en carcinoides y en tumores endocrinos pancreáticos. En carcinoides obtuvo un 2% de respuestas y un 83% de estabilizaciones. La mediana de tiempo hasta la progresión fue 10,2 meses. La supervivencia a un año fue del 83,4%. En TNEP pancreáticos bien diferenciados un estudio fase III encontró para el sunitinib un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) (11,4 meses en el brazo de sunitinib y 5,5 meses en el brazo placebo (HR 0,418, IC 95% 0,263, 0,662, p = 0,0001) y en supervivencia total (hazard ratio 0,409, p = 0,0204). El estudio se detuvo prematuramente debido al mayor número de muertes y eventos adversos graves en el grupo placebo, así como la diferencia de la supervivencia libre de progresión, que favorecía al grupo de sunitinib. Se incluyeron 44 pacientes en el grupo de sunitinib y 59 pacientes en el grupo placebo, provenientes de 42 centros en 11 países. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían TNEP no funcionantes, 75% habían sido operados previamente y una tercera parte fue tratada en algún momento de su evolución con análogos de somatostatina. La supervivencia libre de progresión fue 11,4 meses en el grupo de tratamiento comparado con 5,5 meses en el grupo placebo. El índice de riesgo para progresión de la enfermedad o muerte en el grupo de tratamiento fue 0,42 (0,26 – 0,66). Ocho pacientes en el grupo de sunitinib presentaron respuesta tumoral, 2 completa y 6 parcial, mientras que ninguno la tuvo en el grupo control. Siete de los 8 pacientes con respuesta tumoral tenían TNEP funcionantes y en uno, la función era desconocida. La duración de la respuesta fue entre 1 y 15 meses, pero sólo uno de estos pacientes presentó progresión al término del estudio. Los eventos adversos más frecuentes para sunitinib fueron diarrea, nausea, astenia, vómito y fatiga; y los más graves fueron neutropenia (12%) e hipertensión (10%). Dos pacientes desarrollaron hipertiroidismo y uno hipotiroidismo en el grupo placebo, mientras que en el grupo de tratamiento, 6 pacientes presentaron hipotirodismo. La conclusión del estudio es que el tratamiento con sunitinib mejora de una forma significativa la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta tumoral y la supervivencia en general en los pacientes con TNEP avanzados.

Estos resultados han supuesto que las agencias reguladoras de medicamentos *US Food and Drug Administration* (FDA) y *European Medicines Agency* (EMEA) hayan aprobado el sunitinib para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciado en estadio avanzado.

El everolimus es un inhibidor m-TOR con actividad en TNE pancreáticos y que ha sido evaluado en un estudio fase II con o sin octreotida, tras fallo a la quimioterapia (RADIANT-1), mostrando una mediana de SLP de 9,7 meses y un 59,3% de estabilizaciones o disminución en el tamaño del tumor. Para la asociación del everolimus y octreotida, la SLP fue 16,7 meses y las estabilizaciones del 84,2%. Se han publicado los datos preliminares del estudio RADIANT-2 en carcinoides avanzados, en los que se compara octreotida con o sin everolimus. La combinación de everolimus y octreotida LAR ha mostrado una prolongación en la mediana de la supervivencia libre de progresión (16,4 vs. 11,3 meses). En el estudio multicéntrico RADIANT-3 que

incluyó 410 pacientes diagnosticados de TNE pancreático avanzado y en progresión se asignaron dos grupos de tratamiento: everolimus 10 mg diarios vía oral o placebo. Se objetivó una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,0 meses en el brazo de everolimus comparado con 4,6 meses en el grupo que recibió placebo, siendo las diferencias significativas. En el estudio, everolimus mantuvo un perfil de seguridad que coincide con la información de prescripción y con los estudios previos del fármaco. Los acontecimientos adversos más frecuentes (≥20%) relacionados con la medicación del estudio, de todos los grados, fueron estomatitis/mucositis oral/úlceras (64% frente al 17% con placebo; incluye estomatitis, estomatitis aftosa, úlceras bucales y úlceras linguales), erupción (49% frente a 10%), diarrea (34% frente a 10%), fatiga (31% frente a 14%), infecciones (23% frente a 6%), náuseas (20% frente a 18%), edema periférico (20% frente a 3%) y pérdida de apetito (20% frente a 7%); la mayoría fueron de grado uno o dos. Los acontecimientos adversos (≥5%) de grado tres y cuatro incluyen estomatitis/mucositis oral/úlceras (7% frente a 0%; incluye estomatitis, estomatitis aftosa, úlceras bucales y úlceras linguales), anemia (6% frente a 0%) e hiperglucemia (5% frente a 2%). La mediana de la exposición everolimus fue 2,3 veces mayor que la exposición a placebo (38 frente a 16 semanas).

Estos resultados han supuesto la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (US Food and Drug Administration --FDA) para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático en pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada, no operable.

Actualmente, sunitinib y everolimus son las opciones de tratamiento más recomendadas para los pacientes diagnosticados de TNEP aunque muchas cuestiones permanecen abiertas sobre su óptima utilización (combinaciones de agentes con distintos mecanismos, combinaciones con ASS, etc.).

Tumores neuroendocrinos pancreáticos mal diferenciados

Los tumores neuroenocrinos mal diferenciados suelen tener origen en el pulmón. La ubicación primaria en el páncreas es excepcional. El manejo óptimo de los mismos debe ser realiza por equipos multidisciplinares. Se trata de tumores más quimiosensibles que los considerados bien diferenciados, pero con peor pronóstico. Dada la evolución clínica más desfavorable y rápida suelen presentarse en estadios avanzados.

En los casos en los que al diagnóstico se pueda plantear la resección, junto a la misma se administrará tratamiento adyuvante con QT con o sin RT, con el esquema típico del carcinoma microcítico de pulmón compuesto por cisplatino y etopósido. En los casos localmente avanzados en los que no se puede plantear una cirugía oncológica se recomienda la combinación de QT y RT. En los casos avanzados, la única terapia que disponemos es la QT (CDDP-VP16) con una tasa de respuesta global en torno al 36% y una supervivencia mediana en torno a 19 meses.

Este tipo de tumor no suele presentar secreción hormonal. En caso de que ésta se produzca hay que añadir ASS según lo descrito anteriormente (Fig. 41-1b).

Aplicaciones prácticas

El curso clínico de los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos es muy variable. Se trata de un conjunto de tumores altamente curables, por lo que es imprescindible una adecuada evaluación inicial y una buena planificación de los pasos a seguir en su tratamiento por equipos multidisciplinares. Respecto a la enfermedad avanzada, tras un tratamiento locorregional adecuado con cirugía y en su defecto otras terapias ablativas, hay que administrar tratamientos sistémicos en función del grado de diferenciación y de la actividad proliferativa (sunitinib, everolimus, AAS, interferón, combinación de ambos, QT basada en STZ/5-FU/adriamicina, y en los mal diferenciados CDDP-VP16). Las más recientes incorporaciones al arsenal terapéutico han sido sunitinib y everolimus que han demostrado en sendos estudios aleatorizados y prospectivos un aumento en la supervivencia libre de progresión respecto a placebo. Queda por dilucidar el papel que los análogos de somatostatina desempeñan junto a las nuevas dianas. Finalmente no hay que olvidar el trascendente papel que tiene el tratamiento de soporte general y específico según el tipo de tumor y su secreción hormonal.

El esclarecimiento de las alteraciones genéticas que inciden sobre el fenotipo clínico representa un reto fundamental para identificar los pacientes que mantendrán una calidad de vida activa con sólo mínimo crecimiento tumoral, sin requerimientos de estos fármacos para el control de la enfermedad. Estos factores predictivos genómicos aún deben definirse. En individuos sintomáticos o en pacientes con enfermedad acentuada y progresiva, el uso de estas terapias dirigidas podría considerarse para la terapia de los TNE pancreáticos. La decisión acerca del tratamiento a utilizar se fundamenta en las características del paciente, sus comorbilidades y el perfil de efectos adversos.

Puntos clave

- Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son neoplasias poco frecuentes altamente curables para los que se dispone de un importante arsenal terapéutico en sus distintas modalidades, cuya coordinación es crucial para alcanzar resultados óptimos. Es imprescindible trabajar de forma multidisciplinar en los comités de tumores o derivar en su defecto a centros de referencia.
- La cirugía oncológica radical tiene un papel crucial en los estadios iniciales (curación) y avanzados (aportando un beneficio decisivo en el manejo sintomático e incluso en la supervivencia). Se puede completar el tratamiento con técnicas ablativas locales, con resultados interesantes.
- Existe un tratamiento específico según la secreción hormonal, imprescindible para el manejo sintomático y para la manipulación quirúrgica.
- A pesar de que hasta hace unos meses no existía un claro esquema estándar de QT ya que la mayoría de los estudios eran retrospectivos, recientemente han sido aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos *US Food and Drug Administration* (FDA) y *European Medicines Agency* (EMEA) sunitinib y everolimus para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciado en estadio avanzado. Ambos fármacos se vinculan con toxicidad no despreciable que requiere ser considerada.
- Existe un horizonte esperanzador con los últimos avances en biología molecular y las nuevas moléculas (antiangiogénicos, inhibidores mTOR y otros inhibidores tirosincinasas), así como con otras tecnologías disponibles como los radionúclidos.

Lecturas recomendadas

- Capdevila Castillón J, Batiste-Alentorn G, Gallego Sánchez MR, Gallén Castillo M et al. TNE pancreáticos no funcionantes y funcionantes. En: Capdevila Castillón J, Díaz Pérez JA, Dorta Delgado F, Escudero Emperador MP, López Vivanco eds. Guía práctica de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Tumores Neuroendocrinos. Barcelona: Ipsen Pharma, 2010:77-98.
- Cho CS, Labow DM, Tang L et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. Cancer 2008;113:126-34.
- Ekeblad S, Sundin A, Janson ET et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res 2007; 13:2986-91.
- Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer 2001;92:1101-7.
- Frilling A, Li J, Malamutmann E, Schmid KW, Bockisch A, Broelsch CE. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. Br J Surg 2009;96:175-84.
- Jensen RT, Delle Fave G Promising Advances in the Treatment of Malignant Pancreatic Endocrine Tumors N Engl J Med 2011; 364:564-565.
- Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. Am J Clin Oncol 2008;31:271-9.
- Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O et al. Two-step Surgery for Synchronous Bilobar Liver Metastases From Digestive Endocrine Tumors: A Safe Approach for Radical Resection. Ann Surg 2008;247:659-65.
- Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol 2004;22:4762-71.
- Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2006;24:401-6.
- Landry CS, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors. J Surg Oncol 2008;97:253-8.
- Marín C, Robles R, Fernández JA et al. Role of liver transplantation in the management of unresectable neuroendocrine liver metastases. Transplant Proc 2007;39:2302-3.
- Mazzaglia PJ, Berber E, Siperstein AE. Radiofrequency thermal ablation of metastatic neuroendocrine tumors in the liver. Curr Treat Options Oncol 2007;8:322-30.
- Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y, et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). ASCO GI 2010 abstract 127.
- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009;27(28):4656-63.
- Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. J Am Coll Surg 2003;197:29-37.

- Strosberg JR, Choi J, Gardner, N Kvols, L. First-line treatment of metastatic pancreatic endocrine carcinomas with capecitabine and temozolomide (abstract). J Clin Oncol 2008; 26:2124-2130.
- Swärd C, Johanson V, Nieveen van Dijkum E et al. Prolonged survival after hepatic artery embolization in patients with midgut carcinoid syndrome. Br J Surg 2009; 96:517-21.
- Valle J1, Faivre S, Raoul J, et al. Phase IIIof sunitinub versus placebo for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: Impact of somatostatin analogue treatment on progression-free survival. Annals of Oncology 2010; 21 (Suppl 8): VIII264–VIII270; abstract 846P.
- Yao JC, Hainsworth JD, Baudin E, et al; for the RADIANT-2 Study Group. Everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-2). ASCO GI 2010, abstract 159.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. J Clin Oncol 2010; 28: 69-76.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, Lombard Bohas C, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors N Engl J Med 2011; 364:514-523.

Índice analítico